

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
25 octobre 2001 (25.10.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/80042 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : G06F 17/00

(72) Inventeurs; et

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR01/01170

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : ANTONIADIS, Anestis [FR/FR]; Novacor, 4, passage Saint-Antoine, F-92500 Rueil Malmaison (FR). BARTHELEMY, Jean-Claude [FR/FR]; Novacor, 4, passage Saint-Antoine, F-92500 Rueil Malmaison (FR). COSTES, Frédéric [FR/FR]; Novacor, 4, passage Saint-Antoine, F-92500 Rueil Malmaison (FR). DUVERNEY, David [FR/FR]; Novacor, 4, passage Saint-Antoine, F-92500 Rueil Malmaison (FR). GASPOZ, Jean-Michel [CH/FR]; Novacor, 4, passage Saint-Antoine, F-92500 Rueil Malmaison (FR). LACOUR, Jean-René [FR/FR]; Novacor, 4, passage Saint-Antoine, F-92500 Rueil Malmaison (FR). PICHOT, Vincent [FR/FR]; Novacor, 4, passage Saint-Antoine, F-92500 Rueil Malmaison (FR). ROCHE, Frédéric [FR/FR]; Novacor, 4, passage Saint-Antoine, F-92500 Rueil Malmaison (FR).

(22) Date de dépôt international : 17 avril 2001 (17.04.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

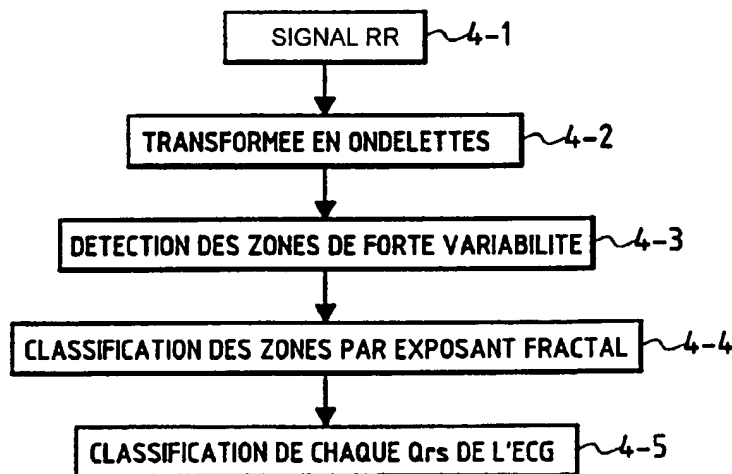
00/04873 14 avril 2000 (14.04.2000) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : NOVA-COR [FR/FR]; 4, passage Saint-Antoine, F-92500 Rueil Malmaison (FR).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR CARDIAC ATRIAL FIBRILLATION BY WAVELET PROCESS

(54) Titre : PROCEDE ET DISPOSITIF DE DETECTION DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE CARDIAQUE PAR LA METHODE DES ONDELETTES



4-1... RR SIGNAL

4-2... WAVELET TRANSFORM

4-3... DETECTING HIGH-VARIABILITY ZONES

4-4... CLASSIFYNG ZONES BY FRACTAL EXPONENT

4-5... CLASSIFYNG EACH Qrs OF THE ECG

(57) Abstract: The invention concerns a method for processing an electrocardiogram RR interval signal, which consists in: detecting zones with high variability of cardiac frequency in the RR signal; classifying said zones into sinus rate zones (RS) and atrial fibrillation zones (FA).

[Suite sur la page suivante]

WO 01/80042 A1



(74) Mandataires : MOUTARD, Pascal etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75340 Paris 07 Cedex (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien

(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(57) Abrégé : L'invention concerne un procédé de traitement d'un signal d'intervalles RR d'un électrocardiogramme, comportant: la détection des zones de forte variabilité de fréquence cardiaque dans le signal RR, la classification de ces zones en zones de rythme sinusal (RS) et de fibrillation auriculaire (FA).

Procédé et dispositif de détection de la fibrillation auriculaire cardiaque par la méthode des ondelettes.

DOMAINE TECHNIQUE ET ART ANTERIEUR

5 L'invention concerne le domaine de l'analyse et de l'interprétation des variations de rythme se produisant dans un signal ou un phénomène physique qui est initialement régulier, puis qui devient irrégulier, et qui peut ensuite redevenir régulier.

Elle s'applique en particulier à l'analyse des variations du rythme cardiaque.

10 Elle concerne en particulier un procédé et un dispositif pour détecter un trouble du rythme cardiaque appelé fibrillation auriculaire (FA).

La fibrillation auriculaire (FA) constitue le trouble du rythme le plus fréquemment rencontré en pratique cardiologique.

15 Dans un électrocardiogramme, et comme illustré sur la figure 1, on appelle intervalle RR l'intervalle de temps séparant deux maxima 2, 4 de complexes QRS d'un électrocardiogramme.

Les arythmies cardiaques supraventriculaires (FA) peuvent amener à de sévères problèmes fonctionnels et être associées à une grande mortalité cardiovasculaire. Le nombre d'arythmie augmente avec l'âge. Le Cardiovascular
20 Health Study Collaboration Research Group a montré, dans un article de B.M. Psaty et al. intitulé "Incidence of and risks factor for atrial fibrillation in older adults" paru dans *Circulation*, 1997, vol. 96, pages 2455-2461, au moins une anomalie majeure d'électrocardiogramme (ECG) dans 29% d'un groupe de 5150 sujets âgés de 65 ans ou plus. Dans ce groupe, l'incidence de la fibrillation
25 auriculaire (FA) augmentait, entre les groupes âgés de 65-74 et 75-84 ans, de 1,76 pour 100 personnes par an à 4,27; respectivement, pour les hommes, et de 1,01 à 2,16, respectivement, pour les femmes.

D'autres auteurs (S. Rajala et al., "Prevalence of ECG findings in very old people", *Eur Heart J*, 1984, 5, 168-174) ont décrit une prévalence de la FA de
30 l'ordre de 83% dans une population âgée de 85 ans ou plus et ont aussi montré que le risque clinique associé augmentait avec l'âge.

Aux Etats-Unis, un accident vasculaire cérébral ischémique sur quatre, ce qui signifie au total 75 000 accidents par an, est associé à une FA, comme le montre l'article de A.J. Camm et al. "Epidemiology and mechanism of atrial
35 fibrillation and atrial flutter", *am. J. Cardiol.* 1996, 78, Pages 3-11.

La présence de FA est un puissant prédicteur de l'incidence et de la récurrence des accidents, ainsi que de l'augmentation de la mortalité après un accident, à la fois sur le court et le long terme. Par rapport aux groupes étudiés, le risque absolu d'accident attribué à la FA variait de 3% à 67% avec un risque relatif s'étalant de 1,0 à 6,9% (K.H. Flegel et al., Risk of stroke in non- rheumatic atrial fibrillation, Lancet, 1987, 1, pages 526-529). Le risque absolu d'infarctus cérébraux cliniquement silencieux était dans les mêmes proportions, tandis que le risque relatif était estimé à 2,5 (voir à ce sujet : H. Yamanouchi et al. "Embolic brain infarction in nonrheumatic atrial fibrillation : a clinico-pathologic study in the elderly, *Neurology*, 1997, 48, pages 1593-1597).

On pense actuellement que le type de FA, permanente ou paroxystique, ne modifie pas le risque d'apparition d'accident.

Toutes ces données font du diagnostic de la FA une priorité de santé majeure (D.P. Zipes : "An overview of arhythmies and antiarrhythmic approaches", *J. Cardiovasc Electro Physiol*, 1999, 10, pages 267-271).

Plusieurs approches ont été considérées. La détection de la FA a été réalisée en utilisant des enregistrements intracardiaques au niveau auriculaire, aussi bien qu'au niveau du système de conduction ; cependant, ces techniques ciblaient le déclenchement des défibrillateurs implantables. D'autres essais ont été tentés sur l'activité auriculaire moyenne. Les signaux oesophagiens pourraient donner le meilleur pouvoir de détection, mais sont d'une utilisation difficile sur une base standard. Les enregistrements ambulatoires d'ECG ont montré être les plus adaptés pour détecter de tels troubles du rythme, en terme de facilité et de leur capacité à détecter des formes paroxystiques fréquentes.

Avec l'ECG de surface, du type de ceux obtenus par enregistrements ambulatoires ("Holter"), la situation idéale serait de pouvoir reconnaître les ondes P (identifiées sur la figure 1), puisqu'elles sont la clé des diagnostics et de la classification des arythmies auriculaires ; cependant, le faible signal obtenu dans la plupart des cas rend cette option difficile. Dans ce contexte, plusieurs tentatives ont été réalisées pour développer des méthodes efficaces de reconnaissance de la FA dans les enregistrements Holter. Le simple graphique de Lorentz permet de reconnaître des formes spécifiques de la FA. D'autres méthodes furent appliquées pour améliorer la lecture de l'ECG, comme celle de Murgatroyd et al. (F.D. Murgatroyd FD et al. : "Identification of atrial fibrillation episodes in ambulatory electrocardiographic recordings : validation of a method for obtaining labeled R-R interval files", *Pace*, 1995, 18 : 1315-1320).

- Des réseaux de neurones ont été aussi appliqués à l'ECG, analysant les intervalles RR, ainsi que les fluctuations de la ligne de base, comme décrit dans les articles de J.F. Yang et al. : "Artificial neural network for the diagnosis of atrial fibrillation", *med & biol eng & comput* 1994 ; 32 : 615-619 ; "Deterministic logic versus software-based artificial neural networks in the diagnosis of atrial fibrillation", *J. Electrocardiol.* 1993 ; 26 (suppl) : 90-94 ; ou dans l'article de Cubanski D. et al. : "A neural network system for detection of atrial fibrillation in ambulatory electrocardiograms", *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1994 ; 5 : 602-608.
- Toutefois, dans les systèmes Holter, ou les enregistreurs d'événements utilisés communément sur des durées de l'ordre de la journée, l'identification de la FA doit toujours être améliorée en augmentant à la fois la sensibilité et la spécificité des algorithmes de détection. En effet, les sensibilités mentionnées dans les articles de T.F. Yang et al. et de D. Cubanski et al. cités ci-dessus s'étalent de 82,4% à 96,6% et les spécificités de 92 à 92,3%.

EXPOSE DE L'INVENTION.

- L'invention a pour objet un procédé de traitement d'un signal d'intervalles RR d'un électrocardiogramme, ce signal étant préenregistré sur un support de stockage de données ou dans des moyens de mémorisation, comportant:

- détection des zones de forte variabilité de fréquence cardiaque dans le signal d'intervalles RR,
- classification de ces zones en zones de rythme sinusal (RS) et de fibrillation auriculaire (FA).

- La détection des zones de forte variabilité de fréquence cardiaque peut être réalisée par projection ou transformation du signal de RR dans une base ou une famille d'ondelettes discrètes, et calcul des coefficients $d_j(k)$ donnant la projection du signal de RR sur chaque fonction ondelette discrète.

Par exemple, on réalise une transformation en ondelettes dyadiques.

- Afin de sélectionner les coefficients supérieurs à une valeur minimum, on procède à une étape de seuillage des coefficients $d_j(k)$ pour plusieurs niveaux j de décomposition.

En outre, une étape de filtrage des coefficients seuillés peut être prévue pour obtenir des zones homogènes de forte énergie.

- Eventuellement, les variations du signal RR permettent de réaliser un recalage du début et de la fin des épisodes FA.

Les zones de forte variabilité de fréquence cardiaque peuvent être classées en zones RS et FA par calcul de l'exposant fractal de chacune de ces zones et comparaison à une valeur seuil H_0 .

De préférence, $0,5 \leq H_0 \leq 0,9$ ou encore $0,7 \leq H_0 \leq 0,85$. C'est dans ces
5 plages que la sensibilité et la spécificité sont les meilleures.

L'invention concerne également un dispositif pour analyser des signaux numériques d'intervalles RR d'électrocardiogrammes, comportant:

- des moyens pour, ou spécialement programmés pour, détecter des zones de forte variabilité de fréquence cardiaque,
- 10 - des moyens pour, ou spécialement programmés pour, classifier ces zones en zones de rythme sinusal et en zones de fibrillation auriculaire.

Les moyens pour détecter des zones de forte variabilité de fréquence cardiaque comportent des moyens pour projeter ou transformer le signal de RR dans une base ou une famille d'ondelettes discrètes, et calculer des coefficients
15 d.(k) donnant la projection du signal de RR sur chaque fonction ondelette discrète.

Selon un autre aspect, les moyens pour classifier les zones de forte variabilité en zones de rythme sinusal et en zones de fibrillation auriculaire comportent des moyens pour calculer l'exposant fractal de chacune de ces zones et pour le comparer à une valeur seuil H_0

20 L'invention concerne également un système de détermination du rythme cardiaque, comportant un ou plusieurs enregistreurs pour enregistrer des électrocardiogrammes de patients, et un dispositif selon l'invention et tel que décrit ci-dessus.

25

BREVE DESCRIPTION DES FIGURES

Les caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront mieux à la lumière de la description qui va suivre. Cette description porte sur les exemples de réalisation, donnés à titre explicatif et non limitatif, en se référant à des dessins

30 annexés sur lesquels:

- la figure 1 représente une partie d'un électrocardiogramme, avec deux signaux QRS,
- la figure 2 représente un enregistrement Holter,
- les figures 3 et 4 représentent des étapes d'un procédé selon l'invention,
- 35 - la figure 5 représente des étapes pour obtenir un signal RR à partir d'un signal d'ECG,

- la figure 6 représente des étapes de détection des zones de forte variabilité d'un signal RR,
- la figure 7 représente des niveaux de décomposition en ondelettes d'intervalles RR d'un épisode de fibrillation auriculaire,
- 5 - la figure 8 représente la densité spectrale de puissance d'un signal de type RS,
- la figure 9 représente la densité spectrale de puissance d'un signal de type FA,
- la figure 10 représente un patient muni d'un système de mesure de type
10 "Holter",
- la figure 11 représente un enregistreur de type "Holter",
- les figures 12 et 13 représentent des moyens pour analyser des signaux RR selon l'invention,

15

DESCRIPTION DETAILLEE DE MODES DE REALISATION DE L'INVENTION

20 L'invention va d'abord être expliquée en liaison avec les organigrammes des figures 3 à 6.

Au préalable, on suppose qu'un signal RR a été obtenu (étapes 3-1 et 4-1 des figures 3 et 4), par exemple à partir d'un électrocardiogramme (ECG) fourni à l'aide d'un dispositif Holter standard.

25 Un enregistrement RR ainsi obtenu est donné en figure 2. Sur cette figure, sont représentés plus de 70000 intervalles RR consécutifs obtenus à partir d'un ECG réalisé sur 24 heures. En ordonnée est indiquée l'amplitude du RR et en abscisse l'indice de la série.

L'invention s'applique aussi au traitement d'ECG obtenus sur de plus courtes périodes.

30 Dans une première étape 3-2 (figure 3), on identifie les périodes d'intérêt, par détection des zones de forte variabilité de la fréquence cardiaque. En effet, la fibrillation auriculaire (FA) augmente cette variabilité.

Une localisation précise des événements de haute variabilité de fréquence cardiaque peut être réalisée en utilisant préalablement une transformée en
35 ondelettes discrètes (TOD) du signal RR (figure 4, étape 4-2).

La technique de transformation en ondelettes continues est décrite dans l'article de S. Mallat "A theory for multiresolution signal decomposition : the wavelet representation", *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 1989, Volume 11, pages 674-693.

- 5 La transformée des ondelettes discrètes (TOD) est décrite dans le même article de S. Mallat. Il s'agit d'une analyse par une famille de fonctions ψ_{jk} créée par les dilatations et translations d'une ondelette mère ψ , avec $\psi_{jk}(x) = 2^{j/2}\psi(2^jx-k)$, et $j,k \in \mathbb{Z}$ (ensemble des nombres entiers relatifs). La projection ou la transformation de chaque fonction f (signal RR) dans la base des
- 10 ψ_{jk} est notée : $W_f(j,k) = \langle f, \psi_{jk} \rangle$, où $\langle \cdot, \cdot \rangle$ représente le produit scalaire dans $L^2(\mathbb{R})$. Pour un signal composé de 2^j valeurs, cette transformation amène à une série de 2^{j-1} coefficients notés $d_j(k)$, donnant la contribution à la projection du signal à la position $2^j k$ à l'échelle 2^j . La mise au carré des coefficients obtenus
- 15 fournit la puissance du signal transformé pour chaque indice de temps et d'échelle. Différentes zones temporelles sont caractérisées par une puissance calculée sur les plus hautes échelles de leur TOD (faible j).

- La transformée discrète en ondelettes d'un signal discret est calculée par un algorithme à base de filtres miroirs en quadrature. De tels filtres sont donnés dans l'ouvrage de A.Cohen, *Ondelettes et traitement numérique du signal*,
- 20 Edition Masson, Paris, 1992.

A partir du signal RR numérisé, une première décomposition est réalisée, qui donne un premier niveau de détail (par filtrage passe-haut) puis un premier niveau d'approximation (par filtrage passe-bas).

- 25 Une deuxième décomposition, par filtrage passe-haut et passe-bas du premier niveau d'approximation, fournit respectivement un deuxième niveau de détail puis un deuxième niveau d'approximation, qui est à son tour traité par une troisième décomposition, ..etc.

Les filtres miroirs en quadrature permettent de réaliser les différents filtres passe-haut et passe-bas successifs.

- 30 La figure 7 représente plusieurs niveaux de la décomposition en ondelettes des intervalles RR d'un épisode de FA. Les abscisses correspondent à l'indice k et les ordonnées à l'indice j . Autrement dit, chaque ligne j donne l'ensemble des coefficients $d_j(k)$. Au centre de cette figure une haute variabilité due à un épisode de FA est identifiable.

- 35 Les périodes de forte variabilité ayant été identifiées, elles sont séparées en périodes de RS et de FA (étapes 3-3 et 4-3 des figures 3 et 4). En effet, une

grande variabilité d'amplitude similaire peut aussi être trouvée chez les sujets normaux, par exemple la nuit, chez certains jeunes adultes.

A cette fin, les périodes de grande variabilité sont séparées par analyse fractale.

- 5 Le calcul, par transformée de Fourier, de la densité spectrale de puissance (DSP), montre qu'un rythme sinusal normal (RS) possède une tendance générale en $1/f^\beta$, donc présente une forme linéaire de pente négative quand elle est affichée en log-log, comme illustré sur la figure 8. Sur cette figure, le pic 10 correspond à une fréquence de ventilation. La DSP de la FA, par contre, présente deux pentes différentes comme on le voit sur la figure 9 : une dans une bande de fréquences élevées (10^{-1} - 10^{-2} Hz) et la seconde dans une bande de fréquences plus basses (10^{-3} - 10^{-4} Hz).

La pente dans la bande de haute fréquence pour une FA est plus importante ($\beta \approx 0$) que la pente obtenue dans les RS ($\beta \approx 1$).

- 15 Pour modéliser la loi de puissance en $1/f^\beta$, on applique le concept de mouvement Brownien fractionnaire (mBf), processus auto-similaire et non-stationnaire. Ce concept est décrit, par exemple, dans B. Mandelbrot et al. "Fractional brownian motions, fractional noises and application", SIAM Review, 1968, volume 10, pages 422-437.

- 20 La propriété d'auto-similarité est caractérisée par l'exposant de Hurst H qui est directement relié à β par la relation : $\beta = 2H + 1$. Le calcul de H est donné par exemple dans l'article de M. Akay et al. "Fractal analysis of HRV signals : a comparative study " paru dans *Methods of information in Medecine*, 1997, volume 36, pages 271-273.

- 25 L'incrément du processus du mouvement Brownien fractionnaire peut aussi être utilisé pour estimer l'exposant H de Hurst, via la TOD, par :

$$\text{var} [d_{2j}(n)] = 2^{(2H-1)(j-1)} \sigma^2 (2-2^{2H-1})$$

où les d_{2j} sont les coefficients des détails à l'échelle j. On obtient alors l'équation suivante :

- 30 $\log_2 [\text{var} [d_{2j}(n)]] = (2H - 1)j + f(H, \sigma)$

où σ est l'écart-type du signal, et f une fonction non connue.

La partie hautes-fréquences d'un signal de fibrillation auriculaire correspond à un bruit blanc, pour lequel $H \approx 0,5$. Au contraire, un signal normal s'éloigne d'un bruit blanc, le coefficient de H étant supérieur à 0,5.

- 35 On fixe donc un seuil H_0 , compris entre 0,5 et 1, par exemple entre 0,5 et 0,9 ou entre 0,7 et 0,85, par exemple $H_0 = 0,8$.

De très bonnes valeurs de sensibilité et de spécificité de la méthode ont été obtenues pour $0,7 \leq H_0 \leq 0,85$. En particulier, on a obtenu une sensibilité de 99,2% pour une FA permanente et de 95,82% pour une FA paroxystique, et une spécificité de 99,96% pour un RS normal et 91,55% pour un FA paroxystique.

5 La figure 5 représente des étapes préliminaires pour obtenir un signal RR à partir d'un signal d'électrocardiogramme numérisé (ECG). Les deux premières étapes (5-1 et 5-2) sont réalisées de manière classique dans un dispositif de type "Holter" standard.

Le typage permet de classifier chaque complexe en normal, ventriculaire,
10 ou supraventriculaire.

Les complexes QRS normaux et supraventriculaires présentent des ondes P, devant le pic maximum, tandis que les anormaux (ventriculaires) n'en présentent pas. Les QRS correspondant à ces derniers sont en fait des battements nés spontanément dans les ventricules du cœur. Ils sont en général plus larges
15 que les normaux. On peut, pour les détecter, en déterminer la largeur.

Ainsi est créé un tableau ou une base de données donnant le type de QRS pour chaque QRS, repéré par son indice dans la suite des QRS enregistrés.

Les complexes normaux et supraventriculaires sont sélectionnés à partir de ce tableau (étape 5-3). Un signal RR peut ensuite être obtenu (étape 5-4) en
20 calculant l'écart entre les pics des QRS successifs (voir figure 1).

Une transformée en ondelettes discrètes particulièrement bien adaptée dans le cadre de la présente invention est la transformée en ondelettes dyadiques.

En effet, il se pose de manière générale un problème de réversibilité de la transformée en ondelettes. Si le début d'un signal RR est correctement identifié,
25 sa transformée en ondelettes discrètes est réversible : on peut, à partir de chaque transformée, retrouver le signal initial par une opération d'inversion.

Si, au contraire, l'origine du signal RR n'est pas correctement sélectionnée, l'opération de transformée inverse amène une distorsion et ne permet pas de retrouver le signal RR initial.

30 Il en résulte alors un manque de précision dans l'identification de l'origine ou du début de la fibrillation auriculaire, ce qui peut être très gênant, en particulier pour les événements FA de courtes durées.

L'utilisation de la transformée dyadique, invariante par translation, permet de résoudre le problème.

35 Des informations sur ces transformées dyadiques sont données dans l'ouvrage de A. Antoniadis et G.Oppenheim, Springer Verlag, 1995, et

notamment dans les articles suivants contenus dans cet ouvrage: "The Stationnary Wavelet Tranform And Some Satistical Applications" G.P.Nason et al., page 281-299 et "Translation Invariant De-Noising", R.R. Coifman et al., pages 125-150.

5 La figure 6 représente des étapes pour réaliser la détection ou l'identification des zones de forte variabilité du signal RR (étape 4-3).

Les coefficients obtenus par analyse par ondelettes sont comparés à un seuil prédéterminé, afin de ne retenir que les coefficients de plus haute énergie. Ainsi, ce seuillage peut être réalisé sur les niveaux de décomposition $j = 2, 4$, et 8 (étape 6-1).

10 Puis (étape 6-2) il est procédé à un filtrage de ces coefficients, afin d'obtenir des zones homogènes de forte énergie.

Pour ce faire, on procède à:

- 15 - une recherche de début de chaque épisode ou de chaque zone de forte énergie,,
 - une comptabilisation des coefficients dans l'épisode ou dans la zone,
 - une détermination de fin de l'épisode ou de la zone.

20 Au cours de l'étape de recherche de début d'épisode, on compte le nombre de coefficients qui, dans une certaine fenêtre, sont supérieurs au seuil prédéterminé. Lorsque ce nombre est supérieur à un certain nombre N_s prédéterminé, il y a début d'un épisode.

Dans la phase de comptabilisation, on compte le nombre d'évènements successifs qui sont inférieurs au seuil. Si ce nombre est supérieur à un nombre prédéterminé, une fin d'épisode est détectée.

25 Cette étape 6-2 permet une détermination assez précise des évènements.

Dans certains cas, ce n'est cependant pas suffisant et un degré supérieur de précision est nécessaire.

Pour cette raison, on procède à un recalage du début et de la fin des épisodes (étape 6-3).

30 Cette étape recalage permet de ne pas manquer ou laisser passer des évènements uniques et, de plus, d'éviter de mal identifier le début d'un épisode en cas d'épisode plus long.

Des évènements uniques peuvent survenir, qui sont tout aussi importants que les évènements successifs. Pour cette raison, ils peut être tout aussi important, pour le praticien ou le médecin cardiologue, de disposer de l'information sur les évènements simples aussi bien que sur les épisodes

comptant plusieurs événements. En outre, un mauvais positionnement du début de l'épisode, qui peut notamment apparaître en représentation sur un écran de visualisation, peut troubler ce praticien ou ce médecin et le faire douter de la fiabilité de l'appareil mettant en œuvre la méthode d'analyse selon l'invention.

- 5 Pour résoudre ce problème, après avoir identifié les zones homogènes de forte énergie du signal RR transformé par ondelettes (étape 6-2), on détermine les zones de forte variabilité du signal numérique RR (étape 6-3).

 Selon un exemple, on reprend le signal numérique RR, et on détecte les variations de ce signal qui sont supérieures à un certain pourcentage
10 prédéterminé, par exemple 20 % (on prédétermine un seuil compris entre 10% et 40% ou entre 15% et 25%).

 Lorsqu'il y a une telle variation d'un point à un autre du signal RR, on peut précisément dire qu'il y a début d'un événement en ce point.

 On détermine de la même manière la fin des épisodes ou des événements.

- 15 Ainsi, pour chaque épisode, on peut obtenir un intervalle N1 - N2, qui identifie le rang des signaux RR compris entre début et fin des épisodes.

 Cet intervalle est ensuite reporté sur les différents niveaux de décomposition (figure 7) et seuls les coefficients dans cet intervalle sont retenus comme correspondant à l'épisode.

- 20 Il est possible, ainsi, que des coefficients, considérés après l'étape 6-2 comme faisant partie du début ou de la fin d'une zone homogène de forte énergie, soient exclus de cette zone du fait d'une légère modification, due au recalage, du début ou de la fin d'un épisode, ou bien que des coefficients situés à la transition des zones homogènes de forte énergie et des zones de faible énergie
25 soient reclassés d'une zone à l'autre.

 La figure 10 représente un patient 20 muni d'un dispositif 22 de type "Holter", avec ses électrodes 24,26,28,30,32 disposées sur le corps du patient. Le Holter enregistre les données d'ECG pendant une certaine période, par exemple
30 environ 24 heures ou sur une période plus courte (par exemple quelques minutes), ou sur des périodes plus longues (par exemple de plusieurs jours ou de plusieurs semaines), et détecte et classe les complexes Qrs.

 Comme illustré sur la figure 11, les données sont par exemple enregistrées sur une carte mémoire 34 de type mémoire Flash, par exemple
35 d'environ 20 Mbytes. D'autres appareils permettent de faire des enregistrements sur des cassettes insérées dans le Holter 22.

Les figures 9 et 10 représentent schématiquement les composants électroniques essentiels d'un appareil Holter.

La figure 12 représente un dispositif 40 pour exploiter des signaux enregistrés sur un support mémoire 34, par exemple une carte mémoire. Le support 34 est introduit dans un lecteur 36, par exemple un lecteur PCMCIA, et les données subissent ensuite un traitement selon les étapes décrites ci-dessus.

Le dispositif 40 est donc programmé pour réaliser ces étapes de traitement.

Un tel dispositif comporte un micro-ordinateur PC 42 auquel les données lues par le lecteur 36 sont transmises via une liaison 41.

Plus précisément, le micro-ordinateur 42 comporte (figure 13) un microprocesseur 52, un ensemble de mémoires RAM 54 (pour le stockage de données), une mémoire ROM 56 (pour le stockage d'instructions de programme).

Eventuellement, une carte d'acquisition de données 60 met les données fournies par le lecteur au format requis par le micro-ordinateur. Ces divers éléments sont reliés à un bus 62.

Des dispositifs périphériques (écran ou dispositif de visualisation 64, souris 66, clavier 68) permettent un dialogue interactif avec un utilisateur. En particulier, les moyens de visualisation (écran) 64 permettent de fournir à un utilisateur une indication visuelle relative à l'ECG enregistré, aux intervalles RR calculés, aux coefficients calculés par transformée par ondelettes (comme sur la figure 7). Par sélection dans des menus et en cliquant sur des boutons ou des icones, un opérateur, par exemple un médecin cardiologue, peut visualiser ces différentes courbes, en entier ou par portion, avec agrandissement. Sur ces courbes peuvent apparaître les intervalles déterminés comme étant des épisodes de fibrillation auriculaire, et notamment le début et la fin de chaque épisode.

Dans le micro-ordinateur 42, sont chargées les données ou les instructions pour mettre en œuvre un traitement des données selon l'invention.

Ces données ou instructions pour le traitement des données peuvent être transférées dans une zone mémoire du micro-ordinateur 42 à partir d'une disquette ou de tout autre support pouvant être lu par un micro-ordinateur ou un ordinateur (par exemple: disque dur, mémoire morte ROM, mémoire vive dynamique DRAM ou tout autre type de mémoire RAM, disque optique compact, élément de stockage magnétique ou optique).

L'affichage des épisodes classifiés comme étant des épisodes de fibrillation auriculaire ne constitue pas, en soi, un diagnostic. Seul un médecin

cardiologue peut, à la vue de l'électrocardiogramme initial (qui a lui aussi été numérisé, mis en mémoire sur le support 34 et transféré en mémoire du microordinateur 42) confirmer l'existence d'une pathologie. En particulier, le médecin doit encore exercer une observation de la ligne de base 3 de
5 l'électrocardiogramme (voir figure 1), afin de confirmer si un épisode, apparemment classifié comme étant de type FA, est bien le signe d'une fibrillation auriculaire.

Le procédé de traitement présenté ci-dessus est donc une aide au diagnostic, mais pas le diagnostic lui-même, qui demande une étape
10 d'interprétation médicale supplémentaire.

EXEMPLE

Cet exemple concerne une population de 50 sujets : 19 souffrant de
15 fibrillation auriculaire chronique (FAC), 15 de fibrillation paroxystique (FAP), et 16 patients contrôlés avec un rythme sinusal normal (RS).

Tous les sujets ont été enregistrés pendant 24 heures en utilisant un système Holter ECG numérique (DuoHolter, Novacor, Paris, France). Les enregistrements ont été directement numérisés à une fréquence de 100 Hz sur
20 l'enregistreur ; ils ont ensuite été revus et édités manuellement, si nécessaire, pour obtenir une liste d'intervalles RR consécutifs.

Le traitement du signal a été réalisé avec le logiciel MATLAB® 5.0 et l'analyse statistique des résultats avec Statview ® sur un Power Macintosh. ® Les résultats sont présentés sous la forme moyenne±écart-type.

25 Les résultats sont les suivants :

a. Enregistrements ECG du groupe contrôlé avec rythme normal

L'examen standard des enregistrements ECG sur 24 heures des 16 sujets RS a montré l'absence de toutes arythmie cardiaque.

Chez un sujet, deux épisodes de FA furent faussement détectés (durée de
30 154 et 193 battements respectivement ; fréquence cardiaque moyenne de $81,5 \pm 14,8$ et $76,0 \pm 9,5$ battements par minutes (bpm) respectivement). Il n'y avait pas de différence significative dans les indices temporels entre le sujet avec les fausses détections et les 15 autres.

Ainsi, la spécificité de la détection de la FA basée sur les complexes QRS
35 atteint 99,96% (1 083 537 Qrs vrais négatifs contre 447 faux positifs). Comme tous les faux positifs furent obtenus chez un seul patient, la spécificité était de

93,7% si l'on considère le patient comme unité d'analyse (16 vrais négatifs contre 1 faux positif).

b. Groupe des FA chroniques

L'examen standard des enregistrements ECG de 24 heures a montré une
5 FA permanente chez les 19 sujets. Les enregistrements étaient d'une durée de 18,8±4,6 heures. Chez les 19 patients, le nombre de QRS était de 87953±27491 et la fréquence cardiaque de 75,4±1,0 bpm (intervalle de 23,1 à 289,7 battements par minute).

Un RS a été faussement identifié chez 7 patients sur 40 épisodes
10 (fréquence cardiaque 82,5±9,5, durée 374±360 battements) ; un patient regroupait 24 des 40 épisodes alors que les autres apparaissaient chez 6 autres patients. Ces épisodes faux négatifs étaient dus à du flutter auriculaire et de la tachycardie auriculaire dans, respectivement, 34 et 1 des 40 cas. Chez 5 des 7 patients, la FA n'était pas reconnue au début des enregistrements ; cependant le
15 délai de reconnaissance était limité à 178,4±70 battements.

Ainsi, la sensibilité de détection de la FA atteignait 99,2% en considérant les complexes QRS (2064197 QRS vrais positifs contre 16018 faux négatifs). A l'exception des épisodes non détectés, tous les patients ont été reconnus comme souffrant de FA et la sensibilité obtenue en considérant les patients était de
20 100%. La plus grande période non détectée atteignait 2075 battements et la plus courte 120. Le patient avec 24 épisodes non détectés avait 10490 battements en faux négatifs ; pour cet enregistrement particulier, la sensibilité de détection de la FA basée sur les complexes QRS était de 89,9%.

c. Groupe des FA intermittentes.

25 Les 15 sujets avec FAP avaient un total de 36 épisodes de FAP dont la durée était de 2,5±3,4 heures (de 34 s à 15h36). Pendant ces épisodes, la fréquence cardiaque moyenne était de 86,2±20,7 (de 16,4 à 163,1) bpm et le nombre de QRS de 15055±22125 (de 52 à 94990 QRS).

Seul un des 36 épisodes restait non détecté (260 QRS, fréquence cardiaque
30 de 123,2±28,1 bpm). Pour les épisodes détectés, il y avait des délais ou des avances dans la reconnaissance de la FA au début et à la fin des événements :

- début des épisodes : dans 8 épisodes il y avait un délai de 91±95 battements (de 2 à 255) ; 23 épisodes étaient détectés prématurément (dûs à des tachycardies supraventriculaires) de 186±621 battements (de 2 à 2994).
- 35 - fin des épisodes : deux épisodes étaient prématurés (un de 3486 battements, l'autre de 333) ; 21 avaient un délai de 60±103 battements (de 10 à 429).

Durant les épisodes de FAP, 14 fausses interruptions étaient observées, parmi lesquelles 13 chez le même patient, avec une durée de 1484 ± 151 battements ; la dernière était de 2001 battements chez un autre patient ; le total de complexes QRS faux négatifs atteignait alors 28695 (1,9%). Ces épisodes faux négatifs était dûs à du flutter auriculaire et à de la tachycardie auriculaire dans, respectivement, 5 et 8 des 14 cas.

Il y avait aussi 37 fausses détections de 1573 ± 2309 battements (de 147 à 11491).

Ainsi dans le groupe des FAP, la sensibilité basée sur les complexes QRS atteignait 95,8% et la spécificité 91,5%.

Tous les patients du groupe étaient reconnus comme ayant de la FA, donc la sensibilité basée sur les patients était de 100%.

La transformée en ondelettes et l'analyse fractale associées selon l'invention ont fourni une sensibilité de 95% pour détecter les complexes QRS en FA, et une spécificité de 99,6%, avec une limitation due aux délais de reconnaissance de la FA au début et à la fin des épisodes d'arythmie. En se basant sur les patients, la spécificité atteignait 93% dans le groupe contrôlé normal et la sensibilité 100% que ce soit dans le groupe FAC ou dans le groupe FAP.

Les enregistrements intra-auriculaires ont souvent été utilisés pour détecter la FA, ainsi que l'analyse de l'activité électrique de l'oreillette au niveau de l'oesophage, avec une sensibilité et une spécificité s'étalant de 52,4-96,6% et 92,0-92,3%, respectivement (voir notamment S. Rajala et al., "ECG findings and survival in very old people", Eur Heart J. 1985, volume 6, pages 274-252).

De tels enregistrements n'ont pas été utilisés étant donné que le but était la détection de la FA de façon non-invasive par enregistrement Holter standard.

Pour obtenir une détection automatique, des enregistrements Holter ont été analysés par des réseaux de neurones (T.F. Yang et al. "Artificial neural network for the diagnosis of atrial fibrillation", med. & bio. Eng. & Comp. 1994, 32, pages 615-619), donnant une sensibilité de 92% et une spécificité de 92,3% dans la reconnaissance des QRS. En utilisant un réseau de neurones alimenté à la fois par l'information des intervalles RR et une analyse morphologique de la ligne de base du tracé ECG, Cubanski D. et al (J. Cardiovasc. Electrophysiol. 1994, 5, pages 602-608), travaillant sur des groupes de 10 QRS consécutifs, ont obtenu une sensibilité de 82,4% et une spécificité de 96,6%. Ainsi, la sensibilité et la spécificité obtenues par le procédé selon l'invention sont meilleurs que celles des études précédentes.

Notre méthode possède certaines limitations. L'utilisation de l'analyse de la VFC seule est sensible à tout ce qui peut dégrader la VFC, notamment les extrasystoles supraventriculaires, les tachycardies supraventriculaires et les autres types d'arythmie. Les détections de faux positifs peuvent être dues à la présence
5 de quelques arythmies supraventriculaires, isolées ou groupées, générant une VFC importante; les détections de faux positifs se sont produites sur 0,04% des QRS du groupe contrôle normal et dans 4,7% des QRS du groupe PAF. Ces QRS faux positifs peuvent être reclassifiés correctement en utilisant un tracé enregistré par un stockage automatique d'événements. À l'inverse, les non-détections peuvent se
10 produire dans d'autres arythmies auriculaires, comme la tachycardie supraventriculaire paroxystique, ou le flutter auriculaire, dû à la relative régularité de ces rythmes.

Dans des conditions cliniques, une non-détection est plus problématique qu'une détection de faux positifs, car dans ce cas le tracé n'est pas stocké pour
15 l'utilisateur, ce qui empêche toute correction ultérieure. Dans les cas étudiés, les non-détections n'étaient pas fréquentes et représentaient moins de 3% des épisodes (1 sur 36) dans le groupe de FAP et moins de 2% des QRS. Des améliorations de l'algorithme pourraient diminuer ces non-détections, au détriment toutefois de la spécificité.

L'invention est donc adaptée à la détection automatique de la FA dans de
20 larges populations en utilisant des enregistrements Holter standard. Ceci est particulièrement important chez les personnes âgées, chez lesquelles la FA, aussi bien paroxystique que chronique, est fréquente et présente un risque majeur d'accident vasculaire cérébral. Implementé dans des appareils Holter standard ou
25 dans des enregistreurs d'événement à long-terme, l'algorithme ou le procédé selon l'invention permet de mieux mettre en évidence la FA afin de prendre des mesures préventives avant l'apparition de complications dramatiques.

REVENDICATIONS

1. Procédé de traitement d'un signal d'intervalles RR d'un électrocardiogramme, comportant:
 - 5 - la détection des zones de forte variabilité de fréquence cardiaque dans le signal RR,
 - la classification de ces zones en zones de rythme sinusal (RS) et de fibrillation auriculaire (FA).
- 10 2. Procédé selon la revendication 1, la détection des zones de forte variabilité de fréquence cardiaque étant réalisée par projection ou transformation du signal d'intervalles RR dans une base ou une famille d'ondelettes discrètes, et calcul des coefficients $d(k)$ donnant la projection du signal de RR sur chaque fonction ondelette discrète.
- 15 3. Procédé selon la revendication 2, la projection ou la transformation du signal d'intervalles RR étant réalisée dans une base ou une famille d'ondelettes dyadiques.
- 20 4. Procédé selon l'une des revendications 2 ou 3, comportant une étape de seuillage des coefficients $d_j(k)$ sur un ou plusieurs niveaux j de décomposition afin de sélectionner les coefficients supérieurs à une valeur minimum.
5. Procédé selon la revendication 4, comportant en outre une étape pour obtenir
25 des zones homogènes de forte énergie.
6. Procédé selon la revendication 5, l'étape pour obtenir des zones homogènes de forte énergie comportant un filtrage des coefficients seuillés.
- 30 7. Procédé selon l'une des revendications 4 à 6, comportant, pour chaque zone homogène de forte énergie, une recherche du début de la zone, une comptabilisation des coefficients dans cette zone, et une détermination de la fin de la zone.
- 35 8. Procédé selon la revendication 7, la recherche de début de la zone comportant un comptage des coefficients qui sont supérieurs au seuil prédéterminé.

9. Procédé selon la revendication 7 ou 8, la comptabilisation des coefficients comportant un comptage du nombre d'évènements successifs qui sont inférieurs à un seuil prédéterminé.
- 5
10. Procédé selon la revendication 9, une fin d'épisode étant détectée si le nombre d'évènements comptés est supérieur à un nombre prédéterminé.
- 10
11. Procédé selon l'une des revendications 5 à 10, comportant en outre une étape de recalage ou d'identification des débuts et fins des épisodes, à l'aide des variations du signal RR.
- 15
12. Procédé selon la revendication 11, les coefficients donnant la projection du signal de RR étant retenus comme faisant partie d'une zone homogène de forte énergie seulement si ils sont compris entre un début et une fin d'un épisode.
- 20
13. Procédé selon la revendication 12, comportant en outre un affichage, sur des moyens de visualisation, d'au moins une partie de l'électrocardiogramme et une identification, sur cet affichage, des zones de fibrillation auriculaire.
- 25
14. Procédé selon l'une des revendications 1 à 13, les zones de forte variabilité de fréquence cardiaque étant classées en zones RS et en zone FA par calcul de l'exposant fractal de chacune de ces zones et comparaison à une valeur seuil H_0 .
- 30
15. Procédé selon la revendication 14, la valeur seuil H_0 étant comprise entre 0,5 et 0,9.
16. Procédé selon la revendication 15, la valeur seuil étant comprise entre 0,7 et 0,85.
- 35
17. Procédé selon l'une des revendications 1 à 16, l'électrocardiogramme ayant été acquis pendant une durée comprise entre quelques minutes et quelques mois.
18. Dispositif pour analyser des signaux numériques d'intervalles RR d'électrocardiogrammes, comportant:

- des moyens pour classifier ces zones en zones de rythme sinusal (RS) et en zones de fibrillation auriculaire (FA).

- 5 19. Dispositif selon la revendication 18, les moyens pour détecter des zones de forte variabilité de fréquence cardiaque comportant des moyens pour projeter ou transformer le signal d'intervalles RR dans une base ou une famille d'ondelettes discrètes, et calculer des coefficients $d(k)$ donnant la projection du signal de RR sur chaque fonction ondelette discrète.
- 10 20. Dispositif selon la revendication 18 ou 19, les moyens pour classifier les zones de forte variabilité en zones de rythme sinusal et en zones de fibrillation auriculaire comportant des moyens pour calculer l'exposant fractal de chacune de ces zones et pour le comparer à une valeur seuil H_0 .
- 15 21. Dispositif selon l'une des revendications 18 à 20, comportant en outre des moyens de visualisation pour afficher les zones de fibrillation auriculaire.
- 20 22. Dispositif selon l'une des revendications 18 à 20, comportant en outre des moyens de visualisation pour visualiser les zones de fibrillation auriculaire et les électrocardiogrammes, et pour visualiser les zones de fibrillation auriculaire par rapport aux électrocardiogrammes.
- 25 23. Système de détermination du rythme cardiaque, comportant un ou plusieurs enregistreurs pour enregistrer des électrocardiogrammes de patients, et un dispositif selon l'une des revendications 18 à 22.

1/6

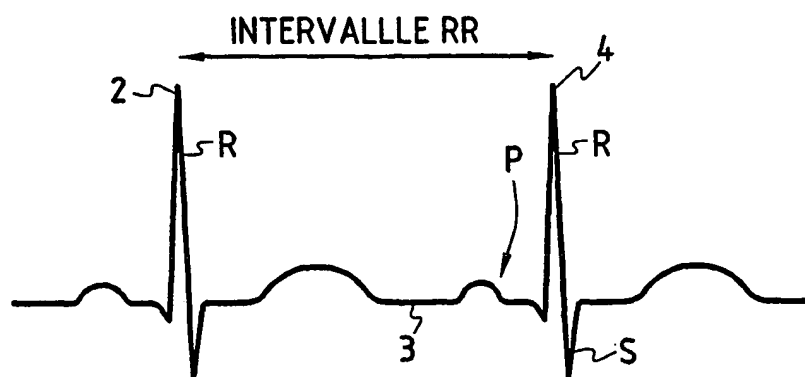


FIG.1

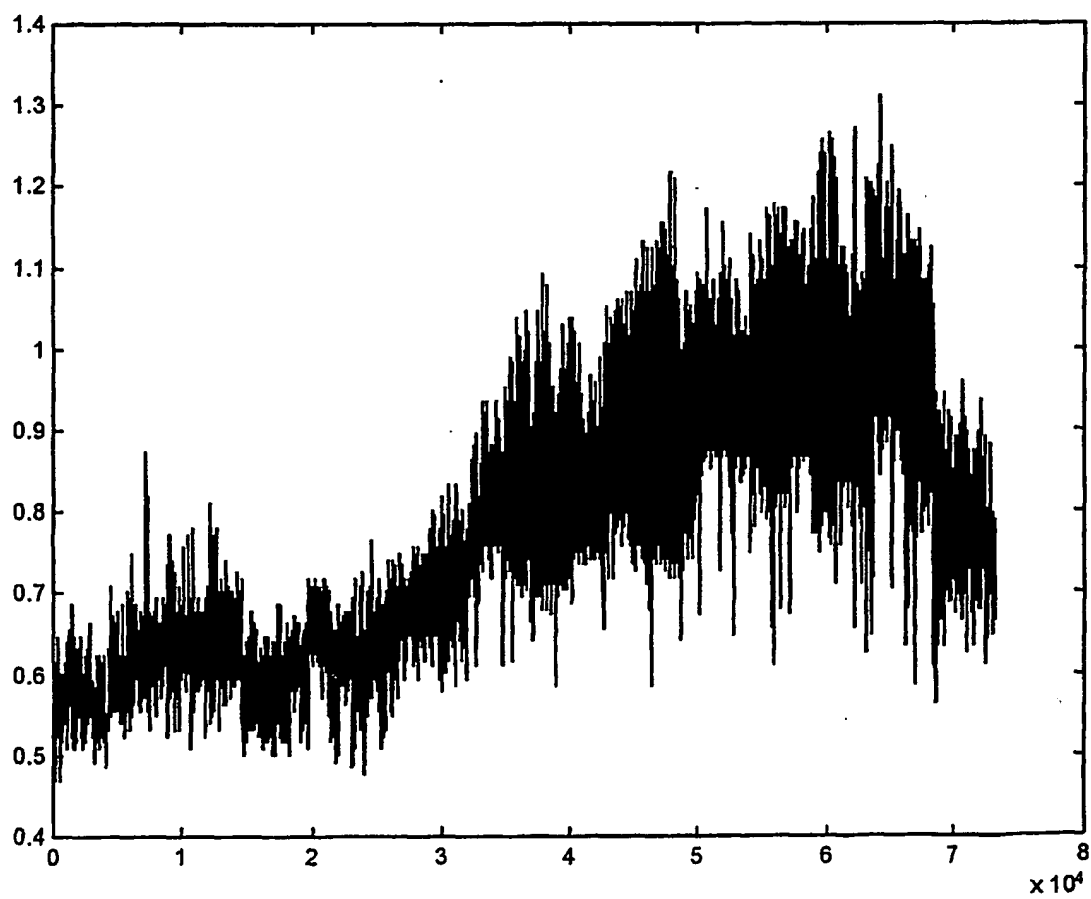
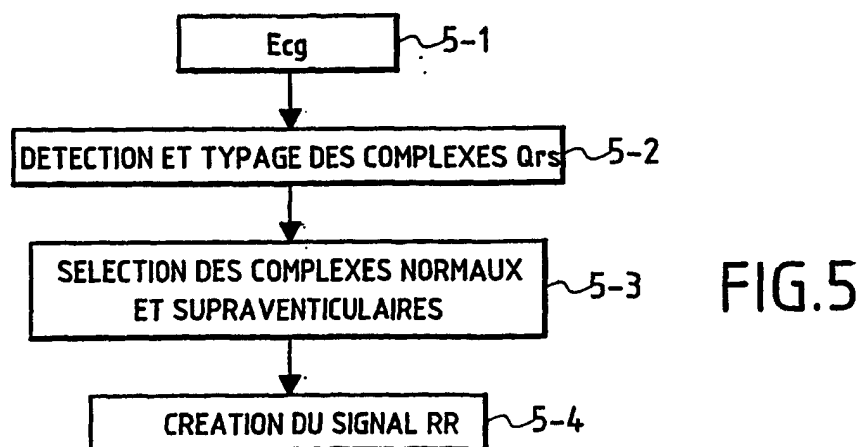
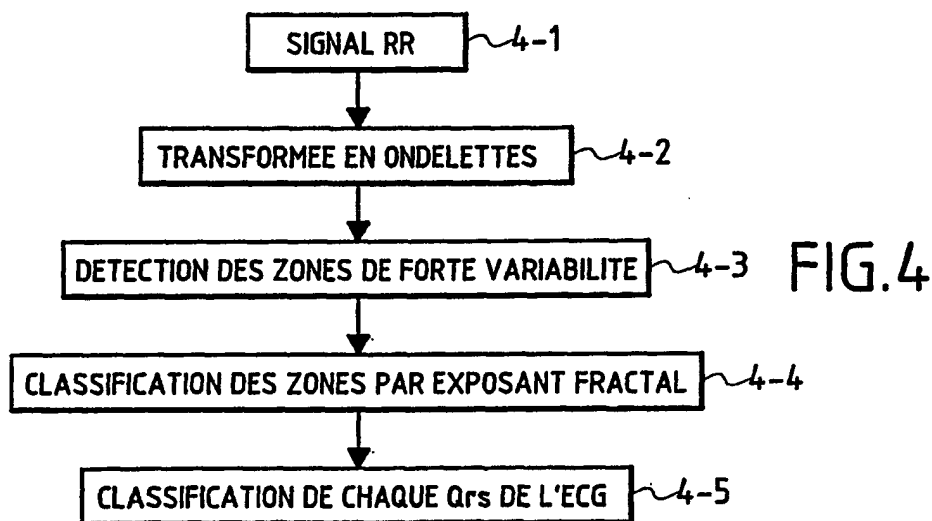
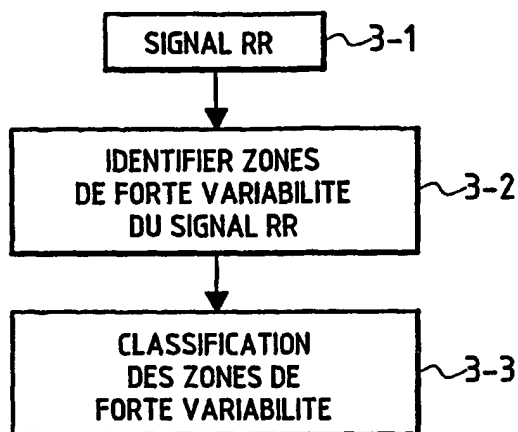


FIG.2

2/6



3/6

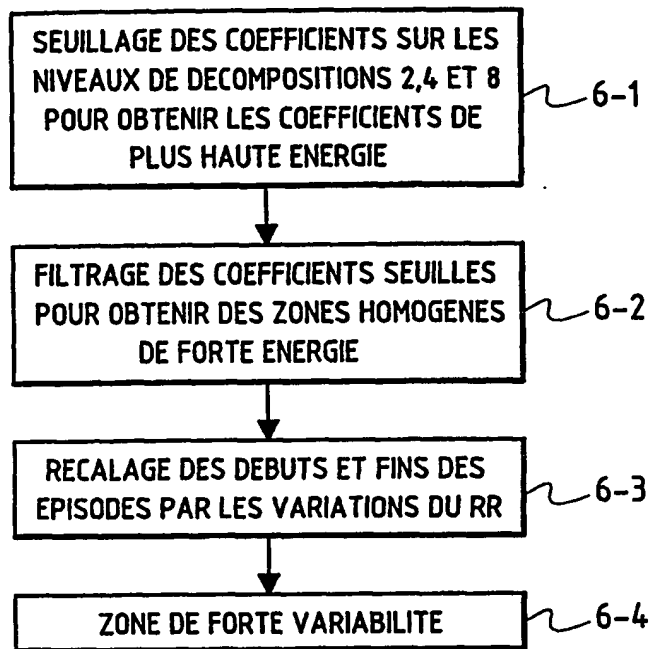


FIG.6

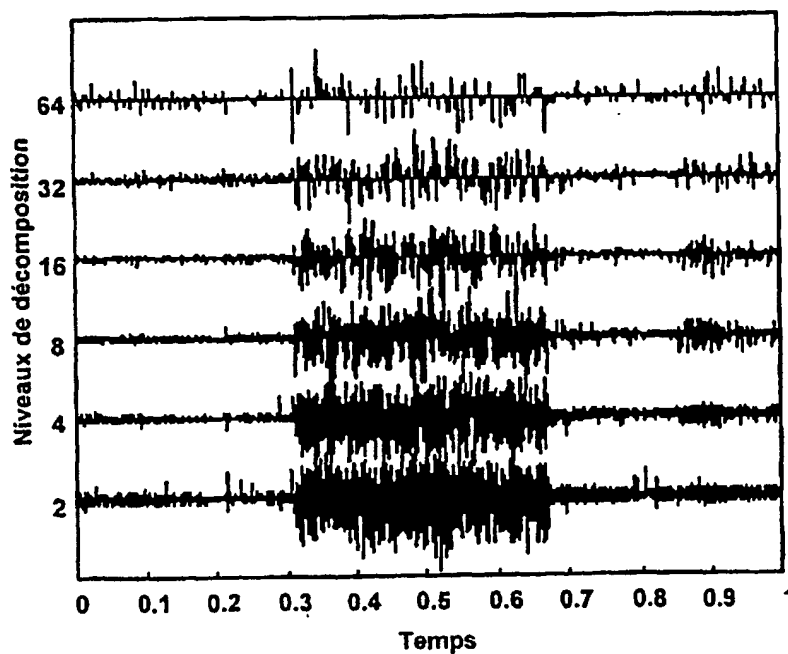
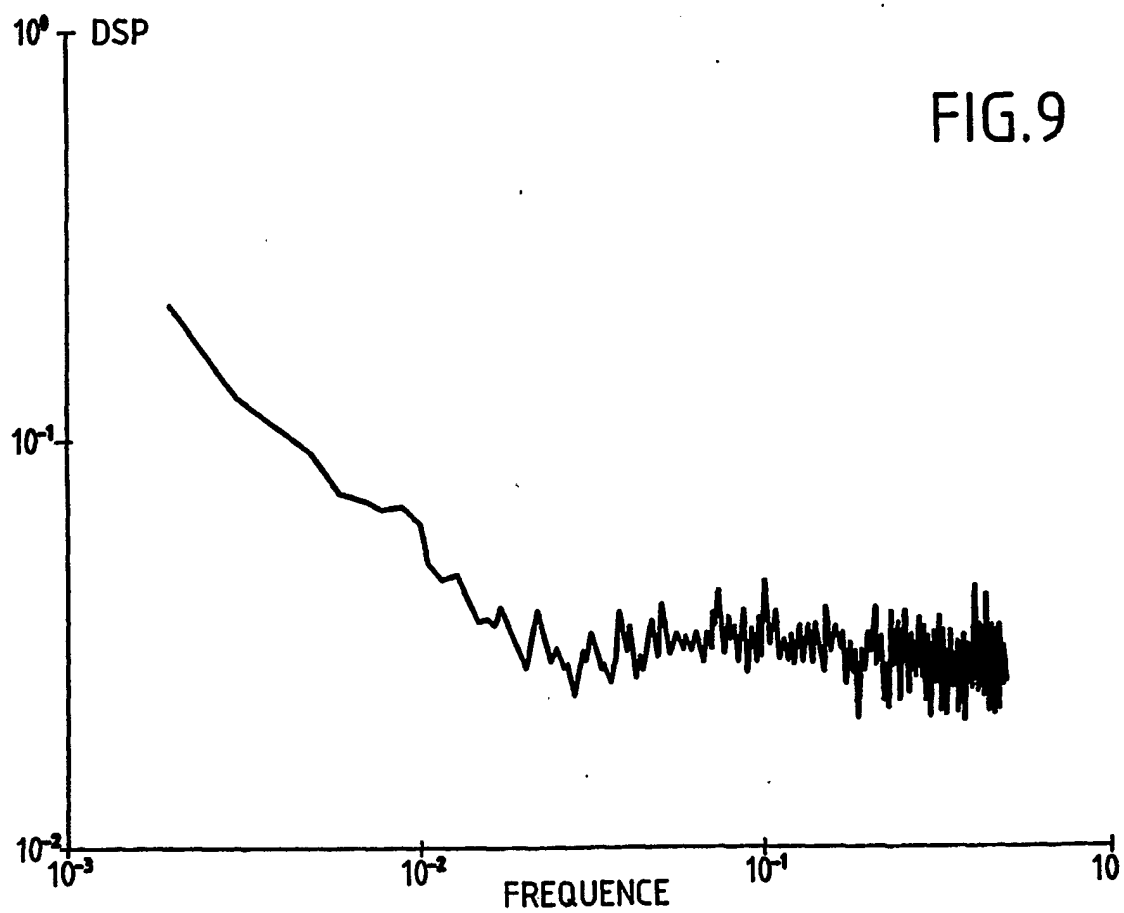
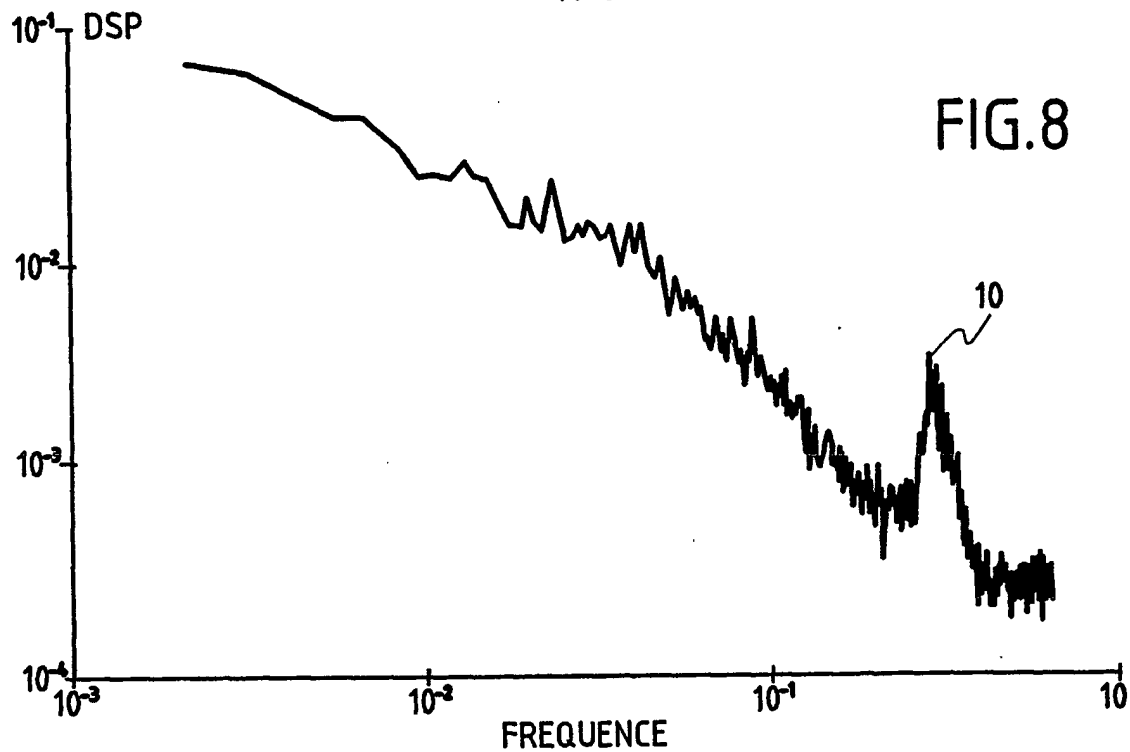


FIG.7

4/6



5/6

FIG.10

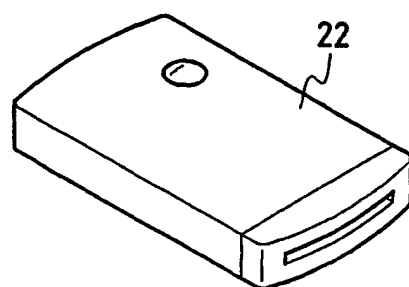
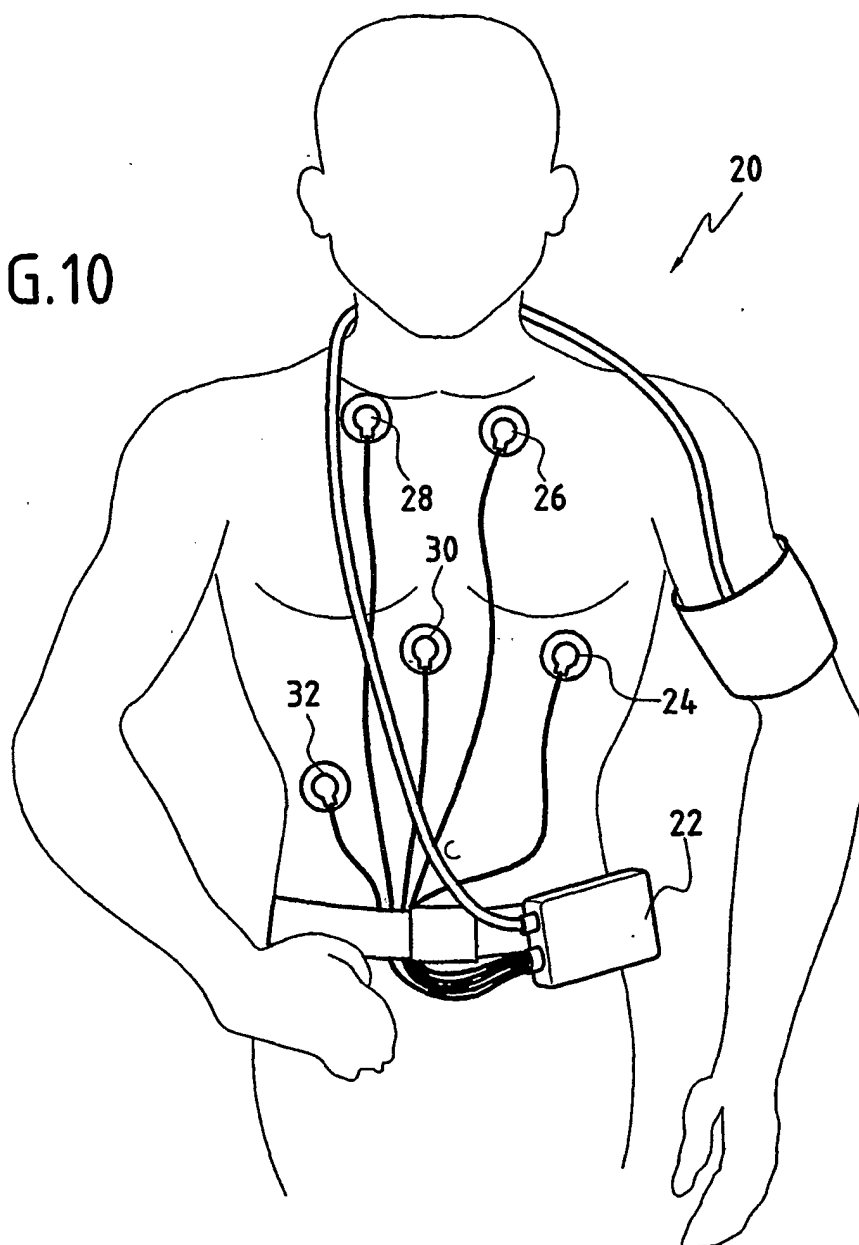
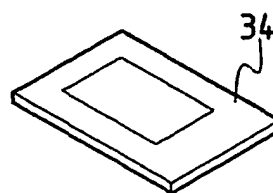


FIG.11



6/6

FIG.12

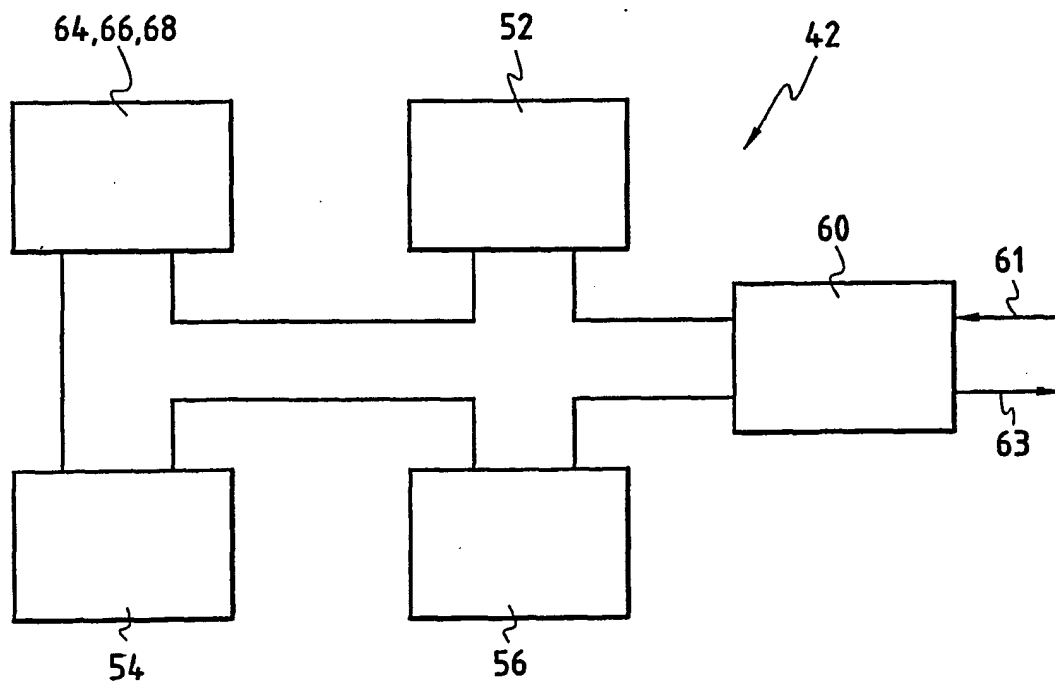
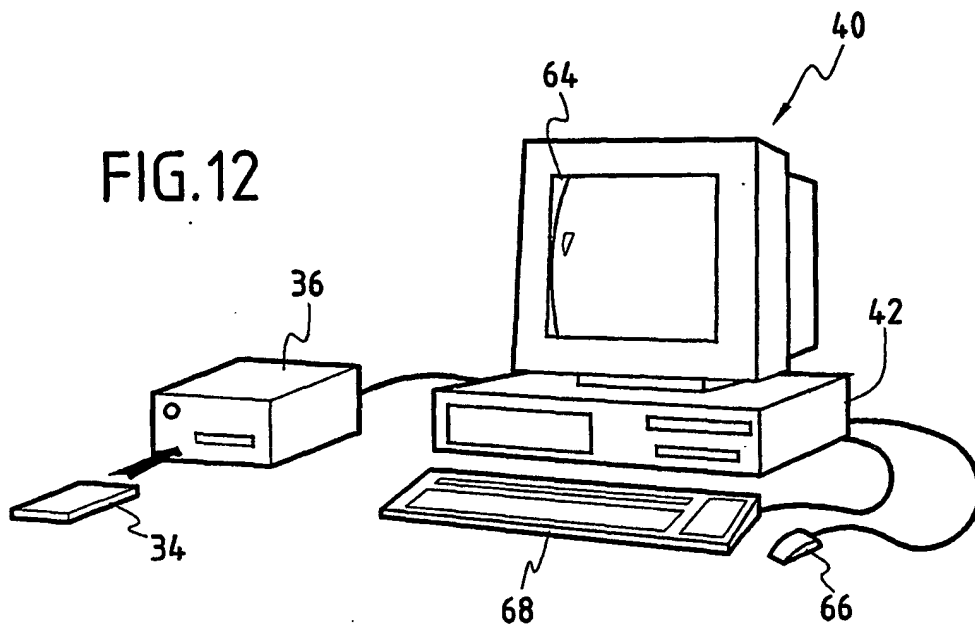


FIG.13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.

PCT/FR 01/01170

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 606F17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 606F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

INSPEC, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, IBM-TDB, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | COUDERC J P ET AL: "Wavelet analysis of spatial dispersion of P-wave morphology in patients converted from atrial fibrillation" COMPUTERS IN CARDIOLOGY 1999. VOL.26 (CAT. NO.99CH37004), COMPUTERS IN CARDIOLOGY 1999. VOL. 26, HANNOVER, GERMANY, 26-29 SEPT. 1999, pages 699-702, XP002157092 1999, Piscataway, NJ, USA, IEEE, USA ISBN: 0-7803-5614-4 | 1-3,18, 19 |
| Y | page 699, left-hand column, line 1 -page 700, right-hand column, line 2 | 14,20 |
| Y | US 5 471 991 A (SHINNAR MEIR) 5 December 1995 (1995-12-05) | 14,20 |
| A | column 2, line 3 -column 3, line 2 --- -/- | 1,18 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 July 2001

Date of mailing of the international search report

11/07/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schenkels, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No

PCT/FR 01/01170

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A | <p>MILLET-ROIG J ET AL: "Study of frequency and time domain parameters extracted by means of wavelet transform applied to ECG to distinguish between VF and other arrhythmias"</p> <p>COMPUTERS IN CARDIOLOGY 1998. VOL. 25 (CAT. NO.98CH36292), COMPUTERS IN CARDIOLOGY 1998. VOL. 25, CLEVELAND, OH, USA, 13-16 SEPT. 1998, pages 17-20, XP002157093</p> <p>1998, New York, NY, USA, IEEE, USA</p> <p>ISBN: 0-7803-5200-9</p> <p>page 17, left-hand column, line 1 -page 19, right-hand column, line 2; figures 1-3</p> | 1,18 |
| A | <p>US 5 609 158 A (CHAN ERIC K Y)</p> <p>11 March 1997 (1997-03-11)</p> <p>column 5, line 55 -column 7, line 35</p> | 1,18 |
| A | <p>POPESCU M ET AL: "High resolution ECG filtering using adaptive Bayesian wavelet shrinkage"</p> <p>COMPUTERS IN CARDIOLOGY 1998. VOL. 25 (CAT. NO.98CH36292), COMPUTERS IN CARDIOLOGY 1998. VOL. 25, CLEVELAND, OH, USA, 13-16 SEPT. 1998, pages 401-404, XP002157094</p> <p>1998, New York, NY, USA, IEEE, USA</p> <p>ISBN: 0-7803-5200-9</p> <p>page 401, left-hand column, line 1 -page 404, right-hand column, line 9</p> | 1-3,18, 19 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat

pplication No

PCT/FR 01/01170

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 5471991 | A | 05-12-1995 | NONE | |
| US 5609158 | A | 11-03-1997 | WO 9741773 A | 13-11-1997 |
| | | | EP 1006870 A | 14-06-2000 |
| | | | JP 2000509618 T | 02-08-2000 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 01/01170

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 G06F17/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 G06F

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

INSPEC, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, IBM-TDB, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|---|-------------------------------|
| X | COUDERC J P ET AL: "Wavelet analysis of spatial dispersion of P-wave morphology in patients converted from atrial fibrillation" COMPUTERS IN CARDIOLOGY 1999. VOL.26 (CAT. NO.99CH37004), COMPUTERS IN CARDIOLOGY 1999. VOL. 26, HANNOVER, GERMANY, 26-29 SEPT. 1999, pages 699-702, XP002157092 1999, Piscataway, NJ, USA, IEEE, USA ISBN: 0-7803-5614-4 | 1-3,18, 19 |
| Y | page 699, colonne de gauche, ligne 1 -page 700, colonne de droite, ligne 2 --- | 14,20 |
| Y | US 5 471 991 A (SHINNAR MEIR) 5 décembre 1995 (1995-12-05) | 14,20 |
| A | colonne 2, ligne 3 -colonne 3, ligne 2 --- | 1,18 |
| | -/-- | |

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

G document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

4 juillet 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

11/07/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Schenkeis, P

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| A | <p>MILLET-ROIG J ET AL: "Study of frequency and time domain parameters extracted by means of wavelet transform applied to ECG to distinguish between VF and other arrhythmias"</p> <p>COMPUTERS IN CARDIOLOGY 1998. VOL. 25 (CAT. NO.98CH36292), COMPUTERS IN CARDIOLOGY 1998. VOL. 25, CLEVELAND, OH, USA, 13-16 SEPT. 1998, pages 17-20, XP002157093</p> <p>1998, New York, NY, USA, IEEE, USA</p> <p>ISBN: 0-7803-5200-9</p> <p>page 17, colonne de gauche, ligne 1 -page 19, colonne de droite, ligne 2; figures 1-3</p> | 1,18 |
| A | <p>US 5 609 158 A (CHAN ERIC K Y)</p> <p>11 mars 1997 (1997-03-11)</p> <p>colonne 5, ligne 55 -colonne 7, ligne 35</p> | 1,18 |
| A | <p>POPESCU M ET AL: "High resolution ECG filtering using adaptive Bayesian wavelet shrinkage"</p> <p>COMPUTERS IN CARDIOLOGY 1998. VOL. 25 (CAT. NO.98CH36292), COMPUTERS IN CARDIOLOGY 1998. VOL. 25, CLEVELAND, OH, USA, 13-16 SEPT. 1998, pages 401-404, XP002157094</p> <p>1998, New York, NY, USA, IEEE, USA</p> <p>ISBN: 0-7803-5200-9</p> <p>page 401, colonne de gauche, ligne 1 -page 404, colonne de droite, ligne 9</p> | 1-3,18, 19 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No
PCT/FR 01/01170

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|--|
| US 5471991 A | 05-12-1995 | AUCUN | |
| US 5609158 A | 11-03-1997 | WO 9741773 A EP 1006870 A JP 2000509618 T | 13-11-1997 14-06-2000 02-08-2000 |

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED BY VIRTUE OF THE PATENT
COOPERATION TREATY (PCT)

[WIPO-OMPI logo]

| | |
|---|---|
| (19) World Intellectual Property Organization International Department | [bar code] |
| (43) International publication date October 25 2001 (10.25.2001) | (10) International publication number WO 01/80042 A1 |

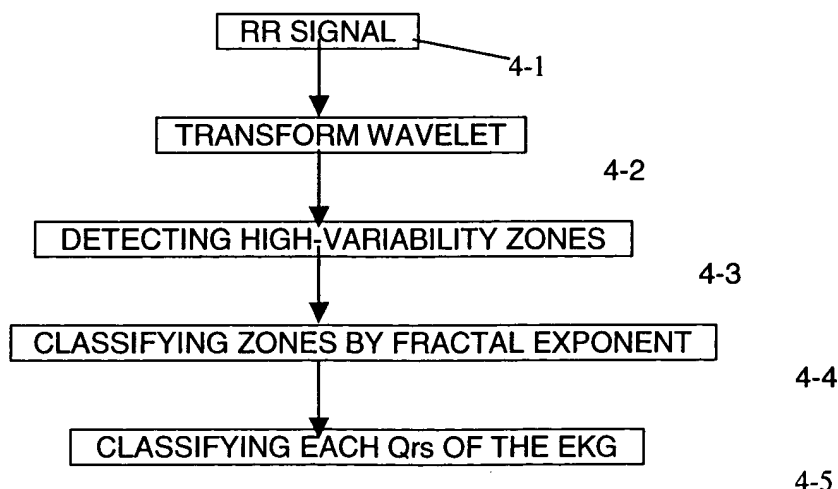
PCT

(51) International patent classification⁷: G06F 17/00
(21) International application number: PCT/FR01/01170
(22) International filing date: April 17 2001 (04.17.2001)
(25) Filed in (language): French
(26) Published in (language): French
(30) Priority data:
00/04873 April 14 2000 (04.14.2000) FR
(71) Filed by (for all countries indicated, except US):
NOVACOR [FR/FR]; 4, passage Saint-Antoine, F-92500
Rueil Malmaison (FR).
(72) Inventors; and
(75) Inventors/Filers (for US only): **ANTONIADIS,**
Anestis [FR/FR]; Novacor, 4, passage Saint-Antoine,
F-92500 Rueil Malmaison (FR). **BARTHELEMY,**
Jean-Claude [FR/FR]; Novacor, 4, passage Saint
Antoine, F-92500 Rueil Malmaison (FR). **COSTES,**
Frédéric [FR/FR]; Novacor, 4, passage Saint-Antoine,
F-92500 Rueil Malmaison (FR). **DUVERNEY, David**
[FR/FR]; Novacor, 4, passage Saint-Antoine, F-92500
Rueil Malmaison (FR). **GASPOZ, Jean-Michel**
[CH/FR]; Novacor, 4, passage Saint-Antoine, F-92500
Rueil Malmaison (FR). **LACOUR, Jean-René**
[FR/FR]; Novacor, 4, passage Saint-Antoine, F-92500
Rueil Malmaison (FR). **PICHOT, Vincent** [FR/FR];
Novacor, 4, passage Saint-Antoine, F-92500 Rueil
Malmaison (FR). **ROCHE, Frédéric** [FR/FR];
Novacor, 4, passage Saint-Antoine, F-92500 Rueil
Malmaison (FR).

[Continued next page]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR CARDIAC ATRIAL FIBRILLATION BY WAVELET PROCESS

WO 01/80042 AI



(57) Abstract: The invention concerns a method for processing an electrocardiogram RR interval signal, which consists in [sic]: detecting zones with high variability of cardiac frequency in the RR signal; classifying said zones into sinus [sic] rate zones (RS) and atrial fibrillation zones (FA).

[Continued next page]

WO 01/80042 A1 [bar code]

(74) Legal representatives: MOUTARD, Pascal etc.; Law offices of Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75340 Paris 07 Cedex (FR).

(81) Designated countries (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated countries (regional): ARIPO patent (GH, , GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent

(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, De, DK, ES, FI, FR, GB, GR, EI, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Issued:

--- with international search report

As regards the two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Explanatory notes regarding codes and abbreviations" located at the beginning of each ordinary issue of the PCT Gazette.

Process and device for detecting cardiac atrial fibrillation using the wavelet method.**TECHNICAL SCOPE AND PRIOR ART**

The invention involves the areas of analysis and interpretations of variations in rhythm produced in a signal or physical phenomenon which is initially regular, but which then becomes irregular, and which may then become regular once again.

In particular, it applies to the analysis of variations in cardiac rhythm.

It involves in particular a process and device for detecting a cardiac rhythm problem called atrial fibrillation (AF).

Atrial fibrillation (AF) represents the rhythm problem most frequently encountered in cardiology practice.

In an electrocardiogram, and as illustrated in figure 1, we call the time interval separating the two max points 2 and 4 of QRS electrocardiogram complex functions, the RR interval.

Supraventricular cardiac arrhythmias (AF) may lead to severe functional problems and be associated with a high cardiovascular mortality. The number of arrhythmias increases with age. The Cardiovascular Health Study Collaboration Research Group has shown, in an article by B.M. Psaty et al. entitled "Incidence of and risks [sic] factor for atrial fibrillation in older adults" appearing in *Circulation*, 1997, vol. 96, pages 2455-2461, at least one major electrocardiogram (EKG) anomaly in 29% of a group of 5150 subjects aged 65 years or more. In this group, incidence of atrial fibrillation (AF) increased, between the groups aged 65-74 and 75-84 years, from 1.76 out of 100 persons per year to 4.27, respectively, for men, and 1.01 to 2.16, respectively, for women.

Other authors (S. Rajala et al., "Prevalence of ECG[sic] findings in very old people", *Eur Heart J*, 1984, 5, 168-174) described a prevalence of FA on the order of 83% in a population aged 85 years or more, and also showed that clinical risk increases with age.

In the United States, one cerebral vascular ischemic in four, which represents a total of 75,000 incidents per year, is associated with an AF, as shown in the article by A.J. Camm et al. "Epidemiology and mechanism of atrial fibrillation and atrial flutter", *am. J. Cardiol.* 996, 78, Pages 3-11.

The presence of AF is a powerful predictor of the incidence and recidivism of incidents, as well as of the increase in mortality after an incident, both in the short and long term. Relative to the groups studies, the absolute risk of incident attributed to AF varied from 3 to 67% with a relative risk ranging from 1.0 to 6.9% (K.H. Flegel et al., Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation, *Lancet*, 1987, 1, pages 526-529). Absolute risk of clinically silent cerebral infarctions was in the same proportions, whereas relative risk was estimated at 1.5 (on this subject, see: H. Yamanouchi et al. "Embolitic brain infarction in non-rheumatic atrial fibrillation: a clinico-pathologic study in the elderly, *Neurology*, 1997, 48, pages 1593-1597).

At present we believe that the type of AF, permanent or paroxysmic, does not change the risk an incident will occur.

All this data make AF diagnosis a major health priority (D.P. Zipes: "An overview of arrhythmias and anti-arrhythmic approaches", *J. Cardiovasc Electro Physiol*, 1999, 10, pages 267-271).

Several approaches were considered. Detection of AF was performed using intracardiac recordings at the atrial level, as well as at the level of the conduction system; still, these techniques targeted the tripping of implantable defibrillators. Other tests were attempted on the mean atrial activity. Esophageal signals would give better detection power, but are difficult to use on a standard basis. Ambulatory EKG recording were shown to be the most adapted for detecting this type of rhythm disturbances, in terms of ease and their ability to detect frequent paroxysmic forms.

With the surface EKG, of the type obtained through ambulatory recordings ("Holter"), the ideal situation would be to be able to recognized P waves (identified in figure 1), because they are the key to diagnosis and classification of atrial arrhythmias; still, the weak signal obtained in most cases makes this option difficult. In this context, several attempts were carried out to develop effective methods of recognizing AF in Holter recordings. The simple Lorentz graph allows us to recognize specific forms of AF. Other methods were applied to improve EKG reading, like that in Murgatroyd et al. (F.D. Murgatroyd FD et al.: "Identification of atrial fibrillation episodes in ambulatory electrocardiographic recordings : validation of a method for obtaining labeled R-R interval files", *Pace*, 1995; 18 : 1315-1320).

Neural networks were also applied to the EKG, analyzing RR intervals, as well as fluctuations of the base line, as described in the articles by J.F. Yang et al.: "Artificial neural network for the diagnosis of atrial fibrillation", *med & biol eng & comput* 1994; 32 : 615-619; "Deterministic logic versus software-based artificial neural networks in the diagnosis of atrial fibrillation", *J. Electrocardiol.* 1993; 26 (suppl): 90-94; or in the article by Cubanski D. et al.: "A neural network system for detection of atrial fibrillation in ambulatory electrocardiograms", *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1994; 5 : 602-608.

Even so, in Holter systems, where event recorders commonly used over the course of a day, identification of the AF must still be improved by increasing both sensitivity and specificity of detection algorithms. En effect, the sensitivities indicated in the articles by T.F. Yang et al. and D. Cubanski et al. Cited above range from 82.4% to 96.6% and specificities from 92 to 92.3%.

BRIEF DESCRIPTION OF THE INVENTION

The subject of the invention is handling of a signal, of RR interval, of an electrocardiogram, where this signal was pre-recorded on a data storage support or in a means for memorization, including:

- detection of areas of high cardiac frequency variability in the RR interval signal,
- classification of these areas into areas of sine rhythm (SR) and atrial fibrillation (AF).

Detection of areas of high cardiac frequency variability may be carried out by projection or transformation of the RR signal in a base or a family of discrete wavelets, and calculation of coefficients $d_j(k)$ that give the RR signal projection on each discrete wavelet function.

For example, we carried out a transformation in dyadic wavelets.

In order to choose coefficients that are greater than a minimum value, we proceed with a threshold stage for coefficients $d_j(k)$ for multiple breakdown levels j .

Moreover, a filtering stage for threshold coefficients may be provided to obtain homogeneous high-energy zones.

Variations in RR signals may possibly allow us to carry out a re-setting of the start and end of AF episodes.

Zones of high variability in cardiac frequency may be classed as zones SR and AF by calculating the fractal exponent of each of these zones and comparing them to a threshold value H_0 .

Preferably, $0.5 \leq H_0 \leq 0.9$ or even $0.7 \leq H_0 \leq 0.85$. Within these ranges, sensitivity and specificity are the best.

The invention also involves a device for analyzing numerical signals of electrocardiogram RR intervals, including:

- a means for, or especially programmed for, detecting areas of high cardiac frequency variability,
- a means for, or especially programmed for, classifying these areas into sinus rhythm areas and atrial fibrillation areas.

The means for detecting areas of high cardiac frequency variability consist of a means for projecting or transforming the RR signal into a base or a family of discrete wavelets, and calculating coefficients $d(k)$ giving the RR signal projection on each discrete wavelet function.

According to another aspect, the means for classifying the areas of high variability into sine rhythm areas and atrial fibrillation areas consist of a means for calculating the fractal exponent of each one of these areas and comparing it to a threshold value H_0 .

The invention also concerns a system for determining cardiac rhythm, consisting of one or more recorders for recording patients' electrocardiograms, and a device according to the invention and as described above.

BRIEF DESCRIPTION OF FIGURES

The characteristics and advantages of the invention will become more apparent in light of the description that follows. This description is supported by production examples, data that is given for clarification purposes and which is by no means limiting, by referring to the attached drawings in which:

- Figure 1 represents a part of an electrocardiogram, with two QRS signals,
- Figure 2 represents a Holter recording,
- Figures 3 and 4 represent stages in a procedure according to the invention,
- Figure 5 shows stages in obtaining an RR signal using an EKG signal,

- Figure 6 shows stages in detection of areas of high variability in an RR signal,
- Figure 7 shows breakdown levels of RR interval wavelets in an atrial fibrillation episode,
- Figure 8 shows the spectral power density of an SR type signal,
- Figure 9 shows the spectral power density of an AF type signal,
- Figure 10 shows a patient outfitted with a "Holter"-type measurement system,
- Figure 11 shows a "Holter"-type recorder,
- Figures 12 and 13 show a means for analyzing RR signals according to the invention.

DETAILED DESCRIPTION OF METHODS OF EMBODIMENT OF THE INVENTION

The invention will first of all be explained in conjunction with the flow charts in figures 3 to 6.

First of all, we suppose that an RR signal has been obtained (stages 3-1 and 4-1 in figures 3 and 4), for example using an electrocardiogram (EKG) supplied with the help of a standard Holter device.

An RR recording obtained in this way is given in figure 2. On this figure, we show more than 70,000 consecutive RR intervals obtained using an EKG carried out over 24 hours. The RR amplitude is shown on the ordinate and the series index on the abscissa.

The invention can also be applied to the handling of EKG's obtained over shorter periods.

In a first stage 3-2 (figure 3), we identify the periods of interest, by detecting areas of high cardiac frequency variability. In effect, atrial fibrillation (AF) increases this variability.

A precise localization of high cardiac frequency variability events may be carried out by using, beforehand, a transformation into discreet wavelets (TDW) of an RR signal (figure 4, stage 4-2).

The continuous wavelet transform technique is described in the article by S. Mallat "A theory for multiresolution signal breakdown : the wavelet representation", *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 1989, Volume 11, pages 674-693.

Transformation of discrete wavelets (TDW) is described in the article by S. Mallat. It is about an analysis by a family of functions Ψ_{fk} , created by dilations and translation of a mother wavelet Ψ , with $\Psi_{fk}(x) = 2^{j/2}\Psi(2^jx-k)$, and $j, k = \mathbb{Z}$ (all related whole numbers). The projection or transformation of each function f (RR signal) in the Ψ_{fk} base is noted : $W_f(j,k) = \langle f, \Psi_{fk} \rangle$, where $\langle \dots \rangle$ represents the scalar product in $L^2(\mathbb{R})$. For a signal composed of 2^f values, this transformation leads to a series of 2^{j-1} coefficients notes $d_f(k)$, giving the contribution to the projection of the signal to the position $2^j k$ in scale 2^j . Squaring the coefficients obtained provides the power of the signal transformed for each time and scale index. Different temporal zones are distinguished by a power calculated over the highest scales of their TDW (low j).

Discrete transformation into wavelets of a discrete signal is calculated by an algorithm based on squared mirror filters. Such filters are given in the work by A. Cohen, *Wavelengths and numerical handling of the signal*, Edition Masson, Paris, 1992.

Starting with the digitized RR signal, a primary breakdown is carried out, which gives a first level of detail (by low-pass filtering), then a first level of approximation (by low-pass filtering).

A second breakdown, by high-pass and low-pass filtering of the first level of approximation, provides, respectively, a second level of detail, then a second level of approximation, which is, in its turn, handled by a third breakdown, etc.

The squared filter mirrors allow us to carry out various successive high-pass and low-pass filterings.

Figure 7 shows several levels of the breakdown into wavelets of the RR intervals of an AF episode. The abscissas correspond to index k and ordinates to index j . In other words, each line j gives all coefficients $d_j(k)$. At the center of this figure a high variability due to an AF episode can be identified.

Where periods of high variability have been identified, they are separated into periods of SR and AF (stages 3-3 and 4-3 in figures 3 and 4). In effect, a

great variability in similar amplitude can also be found in normal subjects, for example at night, in some young adults.

To this end, periods of great variability are separated by fractal analysis.

Calculation, using Fourier transforms, of the spectral power density (SPD), shows that a normal sine rhythm (SR) has a general tendency in $1/f^\beta$, and therefore presents a linear shape of negative slope when it is plotted as log-log, as shown in figure 8. In this figure, peak 10 corresponds to a ventilation frequency. The SPD of the AF, on the other hand, shows two different slopes, as can be seen in figure 9 : in a high frequency band ($10^{-1} - 10^{-2}$ Hz) and the second in a band of lower frequencies ($10^{-3} - 10^{-4}$ Hz).

The slope in the high-frequency band for AF is greater ($\beta \approx 0$) than the slope obtained in the SR ($\beta \approx 1$).

In order to model the law of power as $1/f^\beta$, we apply the concept of fractional Brownian movement (fBm), a process that is auto-similar and non-stationary. This concept is described, for example, in b. Mandelbrot et al. "Fractional Brownian motions, fractional noises and application", SIAM Review, 1968, volume 10, pages 422-437.

The auto-similarity property is distinguished by the H Hurst exponent which is directly related to β by the relation : $\beta = 2H - 1$. Calculation of H is given, for example, in the article by M. Akay et al. "Fractal analysis of HRV signals: a comparative study" which appeared in *Methods of information in Medicine*, 1997, volume 36, pages 271-273.

The increment of the fractional Brownian movement process can also be used to estimate the Hurst exponent H, using the TDW, by:

$$\text{Var} [d_{2j}(n)] = 2^{(2H-1)(j-1)} \sigma^2 (2-2^{2H-1})$$

where d_{2j} are the coefficients of the scale details j . We thus obtain the following equation:

$$\log_2 [\text{var} [d_{2j}(n)]] = (2H - 1)j + f(H, \sigma)$$

where σ is the standard deviation of the signal, and f is an unknown function.

The high-frequency part of an atrial fibrillation signal corresponds to white noise, for which $H \approx 0.5$. On the other hand, a normal signal is far from white noise, since the coefficient of H is greater than 0.5.

Therefore we set a threshold H_0 , of between 0.5 and 1, for example between 0.5 and 0.9 or between 0.7 and 0.85, for example $H_0 = 0.8$.

Very sensitivity and specificity values for the method were obtained for $0.7 \leq H_0 \leq 0.85$. In particular, we obtained a sensitivity of 99.2% for a permanent AF and 95.82% for a paroxystic AF, and a specificity of 99.96% for a normal SR and 91.55% for a paroxystic AF.

Figure 5 shows preliminary stages for obtaining an RR signal using a digitized electrocardiogram signal (EKG). The first two stages (5-1 and 5-2) are carried out in the standard manner in a device of the standard "Holter" type.

Typing allows us to classify each complex function as normal, ventricular, or supraventricular.

Normal and supraventricular QRS complex functions show P waves, before the maximum peak, whereas abnormal (ventricular) ones don not show them. QRS's correspond to the latter and are in fact beats that are generated spontaneously in the hear ventricles. The are in general wider than normal. We may determine their width in order to detect them.

Thus we have created a chart or a database that gives the QRS type for each QRS, referred to by its index in the follow-up of the recorded QRS's.

Normal and supraventricular complex functions are selected using this chart (stage 5-3). A RR signal can then be obtained (age 5-4) by calculating the gap between the successive QRS peaks (see figure 1).

A transformation into discrete wavelets that is particularly well adapted within the scope of the present invention is the transformation into dyadic wavelets.

In effect, a problem of reversibility is in general posed with regard to wavelet transform. If the start of an RR signal is correctly identified, its transformation into discrete wavelets is reversible: we may, starting with each transformation, find the initial signal once again through an inversion operation.

If, on the other hand, the origin of the RR signal is not correctly chosen, the inverse transform operation leads to a distortion and does not allow us to recover the initial RR signal.

Use of the dyadic transform, which is invariant by translation, allows us to solve this problem.

Information on these dyadic transforms are given in the work by A. Antoniadis and G.

Oppenheim, Springer Verlag, 1995 and

notably in the following articles contained in this work: "The Stationnary [sic] Wavelet Tranform [sic] and Some Statistical Applications" G.P. Nason et al., page 281-299 and "Translation Invariant De-Noising", R.R. Coifman et al, pages 125-150.

Figure 6 shows stages for carrying out the detection identification of high-variability zones of the RR signal (stage 4-3).

The coefficients obtained by wavelet analysis are compared to a predetermined threshold, so that we retain only the highest-energy coefficients. In this way, this threshold can be carried out on breakdown levels $j = 2, 4$, and 8 (stage 6-1).

Then, (stage 6-2) we proceed with a filtering of these coefficients, in order to obtain homogeneous high-energy zones.

To do this, we proceed with:

- a search for the start of each episode or each high-energy zone,
- an accounting of coefficients in the episode or the zone,
- a determination of the end of the episode or zone.

During the search stage for the start of the episode, we count the number coefficients which, within a certain window, are greater at the predetermined threshold. When this number is greater than a certain predetermined number N_s , this is the start of an episode.

In the accounting phase, we count the number of successive events that are lower than the threshold. If this number is greater than a predetermined number, an episode end is detected.

This stage 6-2 allows a rather precise determination of episodes.

In some cases, this is nevertheless not sufficient and a greater degree of precision is necessary.

For this reason, we proceed with a re-setting of the start and the end of episodes (stage 6-3).

This resetting stage prevents us from missing or allowing single events to pass us by and, moreover, allows us to prevent improper identification of the start of an episode in case of a longer episode.

Single events may occur, which are just as important as successive events. For this reason, it may be just as important, for the practitioner or cardiologist, to have information available on single events as well as on episodes

counting several events. Moreover, improper positioning a start of episode, which can, notably, appear as a representation on a visualization screen, may trouble this practitioner or doctor and cause him to doubt the reliability of the device that is implementing the analysis method according to the invention.

In order to solve this problem, after identifying the homogeneous high-energy zones of the RR signal transformed by wavelets (stage 6-2), we determine the high variability of the numerical signal RR (stage 6-3).

According to one example, we recover the RR numerical signal, and we detect variations in this signal, which are greater by a certain predetermined percentage, example 20% (we predetermine a threshold of between 10% and 40% or between 15% and 25%).

When there is such a variation from one point to another in the RR signal, we can say precisely that there is a start of an event at this point.

In the same way, we determine the end of episodes or events. In this way, for each episode, we can obtain an interval $N1 - N2$, which identifies the range of RR signals located between the start and end of episodes.

This episode is then reported on different breakdown levels (figure 7) and only the coefficients within this interval are kept as corresponding to the episode.

Thus it is possible that some coefficients, which are considered after stage 6-2 as being part of the start or the end of a homogeneous high-energy zone, are excluded from this zone due to the fact of a slight modification, due to resetting, start or end of an episode, or else that coefficients located at the transition of homogeneous high-energy and low-energy zones are re-classed from one zone to another.

Figure 10 shows a patient 20 outfitted with a device 22 of the "Holter" type, with its electrodes 24, 26, 28, 30, 32 arranged on the patient's body. The Holter records EKG data for a certain period of time, for example about 24 hours or over a shorter period (for example a few minutes), or over longer periods (for example several days or weeks), and detects and classifies QRS complex functions.

As illustrated in figure 11, the data are, for example, recorded in a memory board 34 of the Flash memory type, for example of around 20 Mbytes. Other devices allow us to make recordings on cassettes inserted into the Holter 22.

Figures 9 and 10 show schematically the essential electronic components of a Holter device.

Figure 12 shows a device 40 for exploiting the signals recorded on a memory support 34, for example a memory board. The support 34 is introduced into a player 36, for example a PCMCIA player, and the data are subjected to handling according to the stages described above.

Device 40 is therefore programmed to carry out these stages of handling.

Such a device consists of a micro-computer PC 42 to which the data read by player 36 are transmitted through a connection 41.

More precisely, micro-computer 42 consists of (figure 13) a microprocessor 52, a RAM 54 memory assembly (for data storage), a ROM 56 memory (for storage of program instructions).

Optionally, a data acquisition card 60 puts the data supplied by the player into the format required by the micro-computer. These various elements are connected by a bus 62.

Peripheral devices (screen or visualization device 64, mouse 66, keyboard 68) allow an interactive dialog with a user. In particular, the means of visualization (screen) 64 allow us to provide a user with a visual indication relative to the EKG recorded, to calculated RR intervals, the coefficients calculated by wavelet transforms (as in figure 7). By selecting from menus and clicking on buttons or icons, an operator, for example a cardiologist, can visualize these different curves, in whole or in part, by enlarging them. Set intervals may appear these curves as being episodes of atrial fibrillation, and notably the start and end of each episode.

In micro-computer 42, these data or instructions are loaded in order to implement data handling according to the invention.

These data or instructions for data handling may be transferred into a micro-computer's (42) memory zone using a diskette or any other support that can be read by a micro-computer or computer (for example, hard disk, ROM dead memory, live dynamic DRAM memory or any other type of RAM memory, compact optical disk, magnetic or optic storage element).

Posting of episodes classified as being atrial fibrillation episodes does not, of itself, constitute a diagnosis. Only a cardiologist

can, upon seeing the initial electrocardiogram, (which has itself been digitized, but in memory on the support 34 and transferred to memory on microcomputer 42), confirm the existence of a pathology. In particular, the doctor must still exercise an observation of the base line 3 of the electrocardiogram (see figure 1) in order to confirm whether an episode, which was apparently classified as being of the AF type, is indeed the sign of an atrial fibrillation.

The handling process presented above is therefore a diagnostic aid, but is not itself a diagnosis, which demands an additional medical interpretation stage.

EXAMPLE

This example involves a population of 50 subjects : 19 suffering from chronic atrial fibrillation (CAF), 15 from paroxysmic fibrillation (PAF), and 16 control patients with a normal sine rhythm. (SR).

All the subjects were monitored for 24 using a numeric EKG Holter system (DuoHolter, Novacor, Paris, France). The recordings were directly digitized at a frequency of 100 Hz on the recorded; they were then reviewed and edited manually, if necessary, in order to get a list of consecutive RR intervals.

Signal handling was carried out with MATLAB® 5.0 software, and statistical analysis of results with Statview (4) on a Power Macintosh ®. The results were presented in the mean \pm standard-deviation form.

The results were as follows:

a. EKG recordings of the control group with normal rhythm

Standard examination of EKG recordings over 24 hours of the 16 SR subjects showed the absence of all cardiac arrhythmia.

In one subject, two AF episodes were falsely detected (duration of 154 and 193 beats respectively; mean cardiac frequency of 81.5 ± 14.8 and 76.0 ± 9.5 beats per minute (bpm) respectively). There was no significant difference in the temporal indices between the subject with the false detections and the other 15.

In this way, specificity in the detection of the AF based on QRS complex functions reaches 99.96% (1,083,537 Qrs true negatives against 447 false positives). As all the false positives were obtained in a single patient, specificity was

93.7% if we consider the patient to be a unit of analysis (16 true negatives against 1 false positive).

b. Group of chronic AFs

Standard examination of EKG recordings over 24 hours showed permanent AF in the 19 patients. The recordings were over a period of 18.8 ± 4.6 hours. In the 19 patients, the number of QRS was $87,953 \pm 27,491$ and cardiac frequency was 75.4 ± 1.0 bpm (interval of 23 to 289.7 beats per minute).

An SR was falsely identified in 7 patients over 40 episodes (cardiac frequency 82.5 ± 9.5 , duration 374 ± 360 beats); one patient presented 24 of the 40 episodes whereas the others appeared in 6 other patients. These false negative episodes were due to atrial flutter and atrial tachycardia in, respectively, 34 and 1 of 40 cases. In 5 of the 7 patients, the AF was not recognized at the start of the recordings; still, the delay in recognition was limited to 178.4 ± 70 beats.

In this way, detection sensitivity to AF reached 99.2% when we consider the QRS complex functions (2,064,197 QRS true positives as opposed to 16018 false negatives). Except for undetected episodes, all patients were recognized as suffering from AF and the sensitivity achieved by taking these patients into consideration was 100%. The greatest undetected period reached 2,075 beats and the shortest 120. The patient with 24 undetected episodes had 10490 beats as false negatives; for this particular recording, the detection sensitivity of the AF based on the QRS complex was 89.9%.

c. Group of intermittent AFs.

The 15 subjects with PAF had a total 36 PAF episodes, whose length was 2.5 ± 3.4 hours (from 34 sec to 15h36). During these episodes, the mean cardiac frequency was 86.2 ± 20.7 (from 16.4 to 163.1) bpm and the number of QRS was $15,055 \pm 22,125$ (from 52 to 94,990 QRS).

Only one of the 36 episodes remained undetected (260 QRS, cardiac frequency from 123.2 ± 28.1 bpm). For the episodes detected, there were lags or leads in the recognition of the AF at the beginning and end of the events:

- start of episodes: in 8 episodes there was a delay of 91 ± 95 beats (from 2 to 25); 23 episodes were detected prematurely (due to supraventricular tachycardiae) of 186 ± 621 beats (from 2 to 2,994).
- End of episodes: two episodes were premature (one of 3,486 beats, the other 333); 21 had a period of 60 ± 103 beats (from 10 to 429).

During the PAF episodes, 14 false interruptions were observed, among which 13 were in the same patient, with a duration of $1,484 \pm 151$ beats; the last was 2,001 beats in another patient; the total of QRS complex function false negatives then reached 28,695 (1.9%). These false negative episodes were due to atrial flutter and to atrial tachycardia in, respectively, 5 and 8 of the 14 cases.

There were also 37 false detections of $1,573 \pm 2,309$ beats (from 147 to 11,491).

Likewise in the PAF group, sensitivity based on the QRS complex functions reached 95.8% and specificity 91.5%.

All patients in the group were recognized as having the AF, therefore sensitivity based on the patients was 100%.

Wavelet transform and associated fractal analysis according to the invention furnished a sensitivity of 95% for detecting WRS complexes in AF, and a specificity of 99.6%, with a limitation due to delays in recognizing the AF at the start and end of episodes of arrhythmia. When based on the patients, specificity reached 93% in the normal control group, and sensitivity 0% whether in the CAF or PAF group.

Intra-atrial recordings were often used to detect the AF, as well as analysis of the electrical activity in the wavelet at the level of the esophagus, with a sensitivity and specificity ranging from 52.4-96.6% and 92.0-92.3% respectively (see notably S. Rajala et al., "ECG [sic] findings and survival in very old people", Eur Heart J. 1985, volume 6, pages 274-252).

Such recordings were not used given that the goal was the detection of the AF in a non-invasive manner with the standard Holter recording.

For automatic detection, Holter recordings were analyzed using neural networks (T.F. Yang et al., "*Artificial neural network for the diagnosis of atrial fibrillation*", med. & bio. Eng. & Comp. 1994, 32, pages 615-619), giving a sensitivity of 92% and a specificity of 92.3% in the recognition of QRS. By using a neural network supplied both by information from the RR intervals and a morphological analysis of the base line of the EKG tracing, Cubanski D. et al (J. Cardiovasc. Electrophysiol. 1994, 5, pages 602-608), working with two consecutive groups of 10 QRS, obtained a sensitivity of 82.4% and a specificity of 96.6%. In this way, sensitivity and specificity obtained with the procedure according to the invention are better than those of previous studies.

Our method has certain limitations. Use of VFC analysis alone is sensitive to everything that could degrade the VFC, notably supraventricular extrasystolics, supraventricular tachycardiae and other types of arrhythmia. Detections of false positives may be due to the presence of a few supraventricular arrhythmiae, either isolated or in groups, that generate a significant VFC; detections of false positives occurred in 0.04% of the QRS's in the normal control group and in 4.7% of QRS's in the FAP group. False QRS's may be correctly reclassified by using a tracing recorded by automatic storage of events. Conversely, non-detections may occur in other atrial arrhythmiae, as in paroxysmic supraventricular tachycardiae, or atrial flutter, due to the relative regularity of these rhythms.

Under clinical conditions, non-detection is more problematic than detection of false positives, because in this case the tracing is not stored for the user, which could prevent any later correction. In the cases studied, non-detections were not frequent and represented less than 3% of episodes (1 out of 36) in the PAF group and less than 2% of QRS's. Improvements to the algorithm could decrease these non-detections, to the detriment, nevertheless, of specificity.

The invention is therefore adapted to the automatic detection of AF in broad populations using standard Holter recordings. This is particularly important in elderly persons, in whom AF, both paroxysmic and chronic, is frequent and presents a major risk of cerebro-vascular incidents. Implemented in standard Holter devices or in long-term event recorders, the algorithm or the process according to the invention allows us to better bring the AF into evidence in order to take preventive measures before serious complications appear.

CLAIMS

1. Process for handling an electrocardiogram RR interval signal, consisting of:
 - detection of high cardiac frequency variability zones in the RR signal,
 - classification of these zones into sine rhythm (SR) and atrial fibrillation (AF) zones.
2. Process according to claim 1, where detection of high cardiac frequency variability zones is achieved by projecting or transforming an RR interval signal into a base or family of discrete wavelets, and calculation of coefficients $d(k)$ giving the projection of the RR signal to each discrete wavelet function.
3. Process according to claim 2, projection or transformation of the RR interval signal taking place in a base or a family of dyadic wavelets.
4. Process according to one of claims 2 or 3, comprising a thresholding stage of coefficients $d_j(k)$ over one or more breakdown levels j in order to select the coefficients that are higher than a minimum value.
5. Process according to claim 4, comprising moreover a step for obtaining high-energy homogeneous zones.
6. Process according to claim 5, where the step for obtaining high-energy homogeneous zones consists of filtering threshold coefficients.
7. Process according to one of claims 4 to 6, comprising, for each high-energy homogeneous zone, a search for the start of the zone, an accounting of coefficients in this zone, and a determination of the end of the zone.
8. Process according to claim 7, where the search for the start of the zone comprises a counting of the coefficients that are greater than the pre-set threshold.

9. Process according to claim 7 or 8, counting of coefficients comprising a countup of the number of successive events that are lower than a pre-set threshold.
10. Process according to claim 9, where an end of episode is detected if the number of events counted is greater than a pre-set number.
11. Process according to one of claims 5 to 10, comprising, moreover, a re-setting or identification stage of starts and ends of episodes, with the help of variations in the RR signal.
12. Process according to claim 11, where the coefficients that give the projection of the RR signal are retained as being part of a homogeneous high-energy zone only if they are located between a start and an end of an episode.
13. Process according to claim 12, comprising, moreover, a display, on a means of visualization, of at least a part of the electrocardiogram and an identification, on this display, of atrial fibrillation zones.
14. Process according to one of claims 1 to 13, the zones of high cardiac frequency variability are classed in SR and AF zones by calculating the fractal exponent of each of these zones and comparison to a threshold value H_0 .
15. Process according to claim 14, where the threshold value H_0 is between 0.5 and 0.9.
16. Process according to claim 15, where the threshold value H_0 is between 0.7 and 0.85.
17. Process according to one of claims 1 to 16, where the electrocardiogram was engaged for a period of between a few minutes and several months.
18. Device for analyzing numerical signals from electrocardiogram RR intervals, consisting of:

- a means for classifying these zones as sine rhythm (SR) or atrial fibrillation (AF) zones.

19. Device according to claim 18, the means for detecting the high cardiac frequency variability, comprising a means for projecting or transforming the RR interval signal into a base or a family of discrete wavelets, and calculate coefficients $d(k)$, giving the projection of the RR signal on each discrete wavelet function.

20. Device according to claim 18 or 19, the means for classifying the high variability zones into sine rhythm zones and atrial fibrillation zones consisting of a means for calculating the fractal exponent for each of these zones and to compare it to a threshold value H_0 .

21. Device according to one of claims 18 to 20, comprising moreover a means of visualization for displaying the atrial fibrillation zones.

22. Device according to one of claims 18 to 20, comprising moreover a means of visualization for visualizing the atrial fibrillation zones and electrocardiograms, and for visualizing the atrial fibrillation zones relative to the electrocardiograms.

23. System for determining cardiac rhythm, consisting of one or multiple recorders for recording patients' electrocardiograms, and a device according to one of claims 18 to 22.

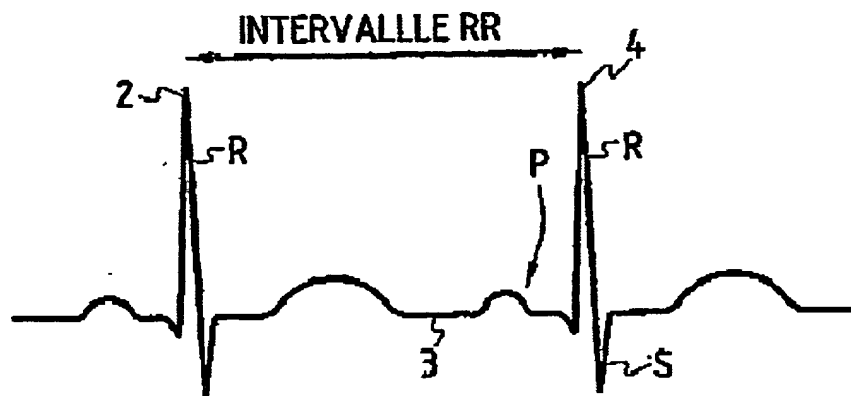
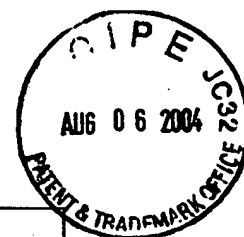


FIG.1

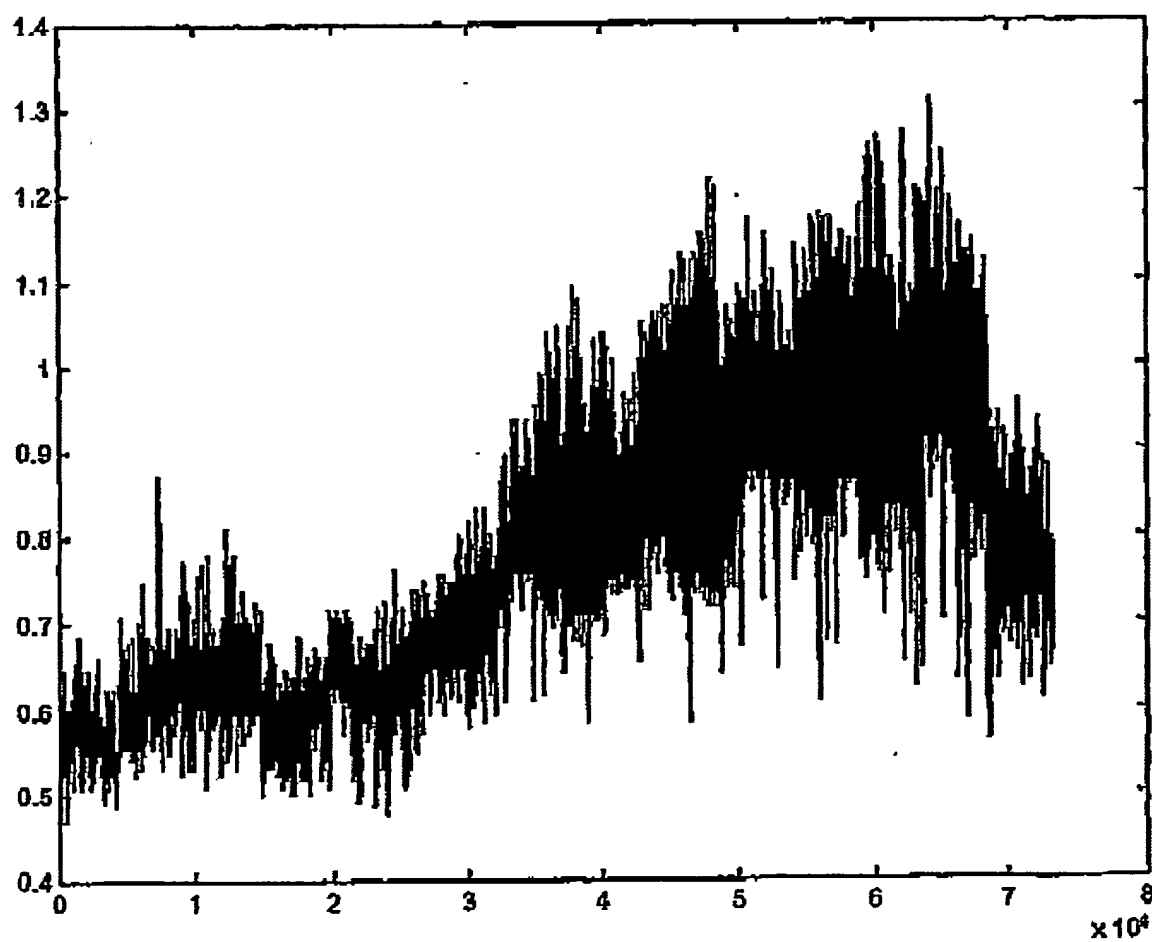


FIG.2

2/6

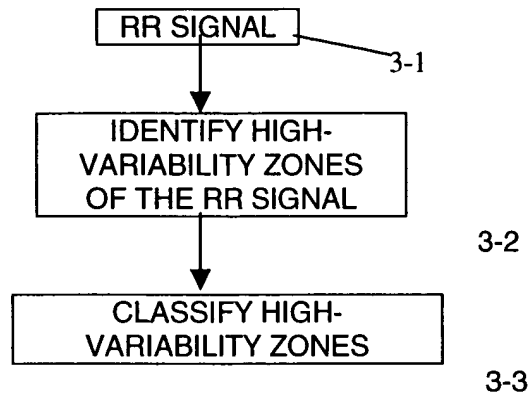


FIG. 3

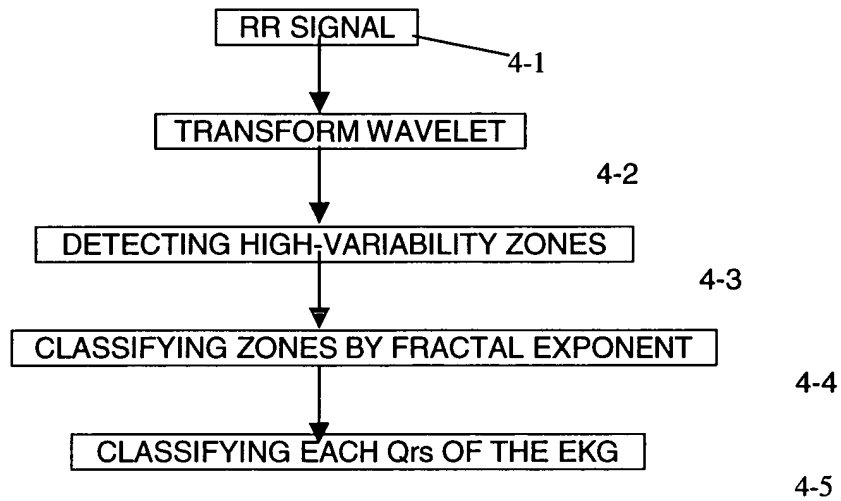


FIG. 4

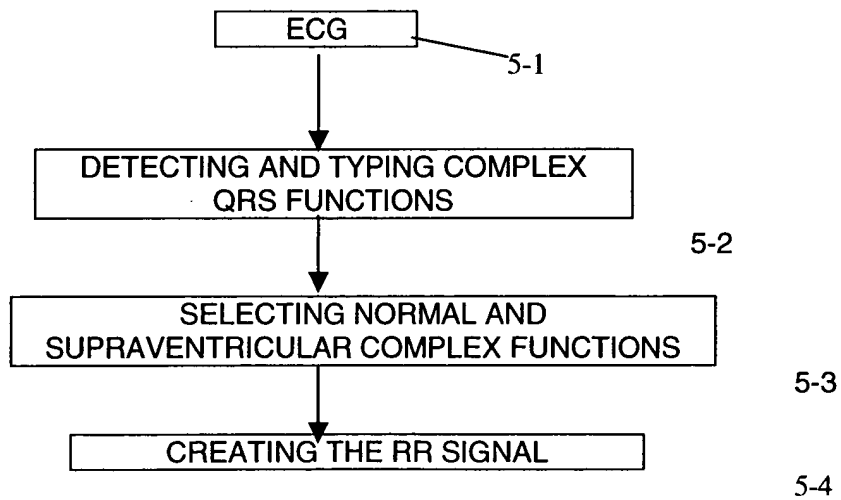
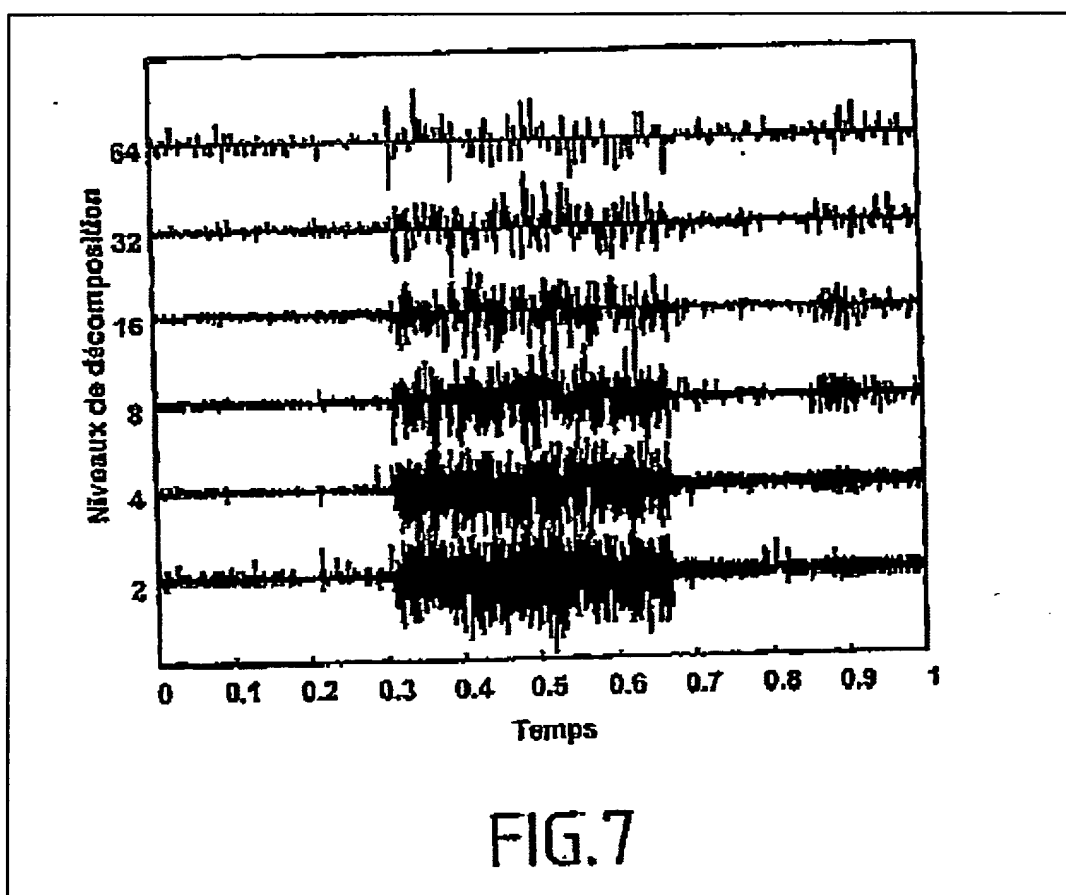
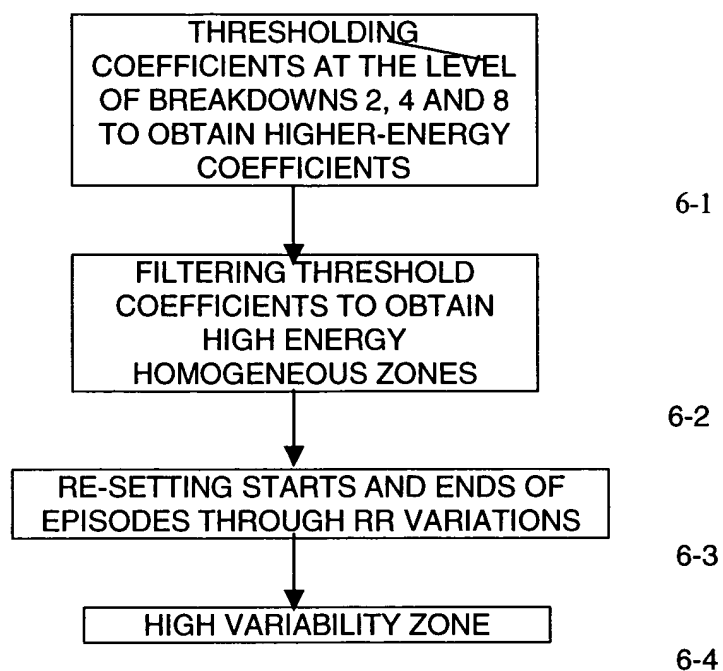


FIG. 5



(Levels of
decomposition)

Time

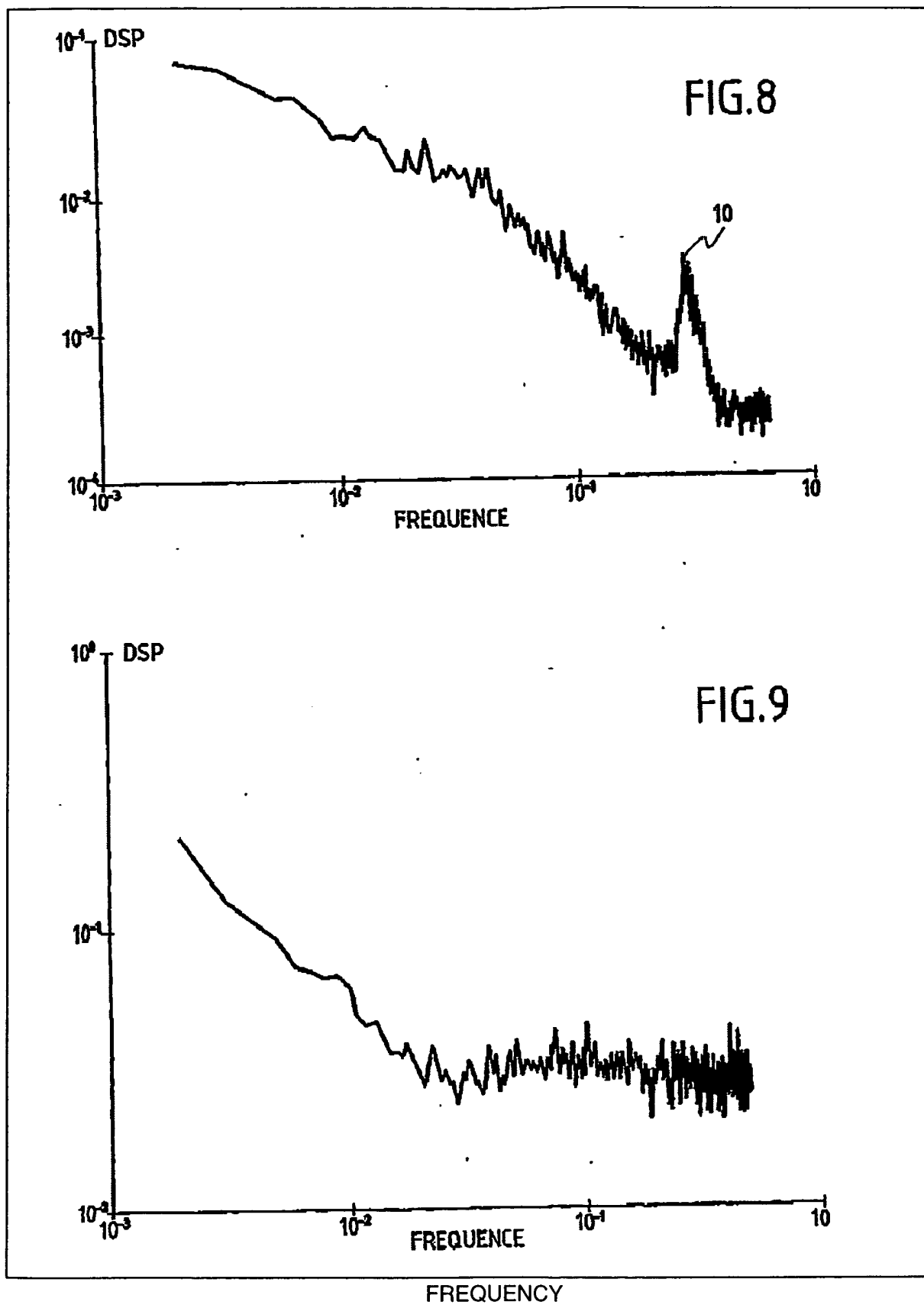


FIG.10

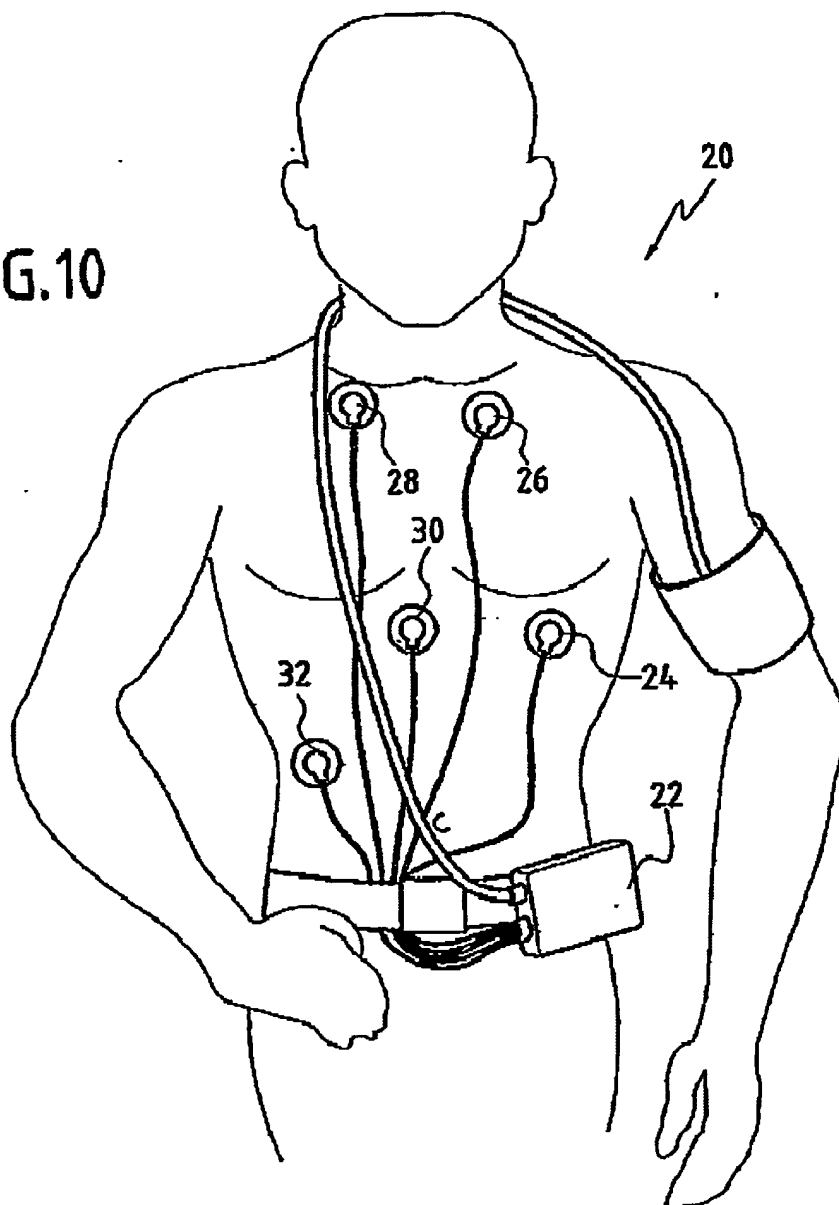


FIG.11

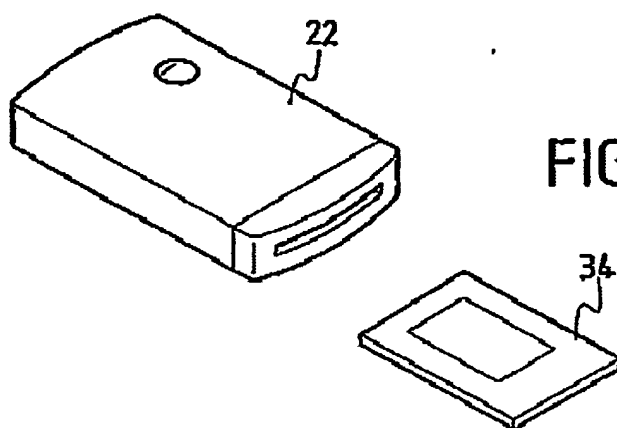


FIG.12

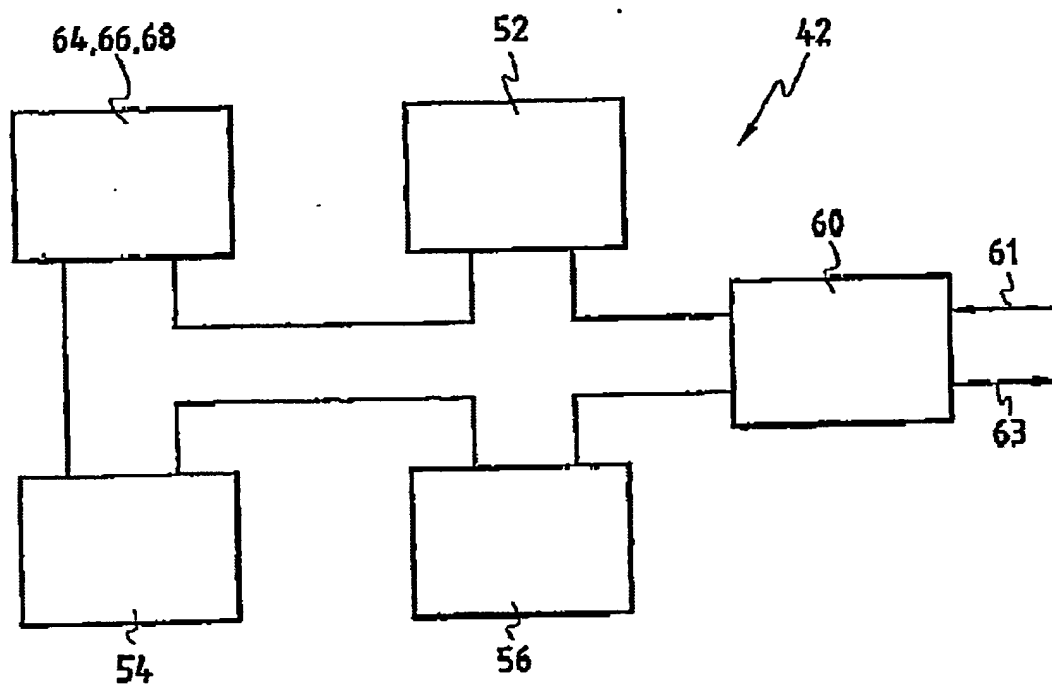
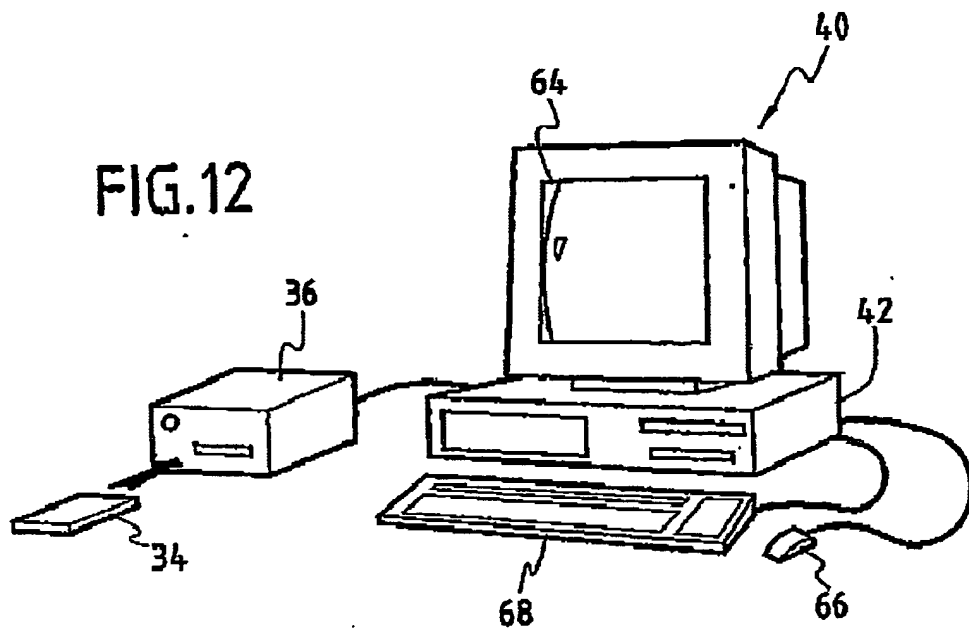


FIG.13